

ÉOSINOPHILIE LOCALE DANS LES TUMEURS

ET EN PARTICULIER
DANS LE CANCER DU COL UTÉRIN

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juillet 1933, à 16 h. 15

POUR OBTENIR LE TITRE DE

Docteur de l'Université de Nancy

Mention « Médecine »

PAR

Joseph-Alfred WEISZ

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Né le 25 Juin 1909, à Koszyce-Wielkie (Pologne)

Examineurs de la Thèse :

MM. HOCHE, professeur, *Président.*

LAMBERT, professeur,

BINET, agrégé,

ABEL, agrégé,

} *Juges.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.



NANCY
IMPRIMERIE GRANDVILLE
10, Rue de Malzéville

—
1933

**Éosinophilie locale dans les tumeurs
et en particulier dans le cancer du col utérin**

ÉOSINOPHILIE LOCALE DANS LES TUMEURS

ET EN PARTICULIER
DANS LE CANCER DU COL UTÉRIN

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juillet 1933, à 16 h. 15

POUR OBTENIR LE TITRE DE
Docteur de l'Université de Nancy
Mention « Médecine »

PAR

Joseph-Alfred WEISZ

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Né le 25 Juin 1909, à Koszyce-Wielkie (Pologne)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. HOCHE, professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Juges.</i>
		LAMBERT, professeur,		
		BINET, agrégé,		
		ABEL, agrégé,		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
IMPRIMERIE GRANDVILLE
10, Rue de Malzéville

1933

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\oplus$.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, $\star$, I $\oplus$;

**WEISS, O $\star$, I $\oplus$; BOUIN, O $\star$, I $\oplus$; ANGEL, $\star$, I $\oplus$;
GARNIER, $\star$, I $\oplus$; MACÉ, $\star$, I $\oplus$; P. PARISOT, O $\star$, I $\oplus$.**

Professeurs :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O $\star$, I $\oplus$.
Clinique médicale	M. G. ETIENNE, O $\star$, I $\oplus$.
Physique	M. DUFOUR, $\star$, I $\oplus$.
Clinique des malad. syphil. et cutanées	M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\oplus$.
Clin. de chir. infantile et d'orthopéd.	M. R. FRELICH, $\star$, I $\oplus$.
Physiologie	M. M. LAMBERT, $\star$, I $\oplus$.
Clinique obstétricale et Accouchem.	M. A. FRUHINSCHOLZ, O $\star$, I $\oplus$.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, $\star$, I $\oplus$.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, O $\star$, I $\oplus$.
Histologie	M. R. COLLIN, $\star$, I $\oplus$.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, $\star$, I $\oplus$.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, $\star$, I $\oplus$.
Clinique médicale	M. L. RICHON, $\star$, I $\oplus$.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, $\star$, I $\oplus$.
Thérapeutique	M. M. PERRIN, $\star$, I $\oplus$.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, O $\star$, I $\oplus$.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I $\oplus$.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, A $\oplus$.
Hydrologie	M. SAINTENOISE, $\star$, $\oplus$.
Clinique des maladies des enfants....	M. L. CAUSSADE, $\star$, I $\oplus$.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\oplus$.
Histoire naturelle et parasitologie ...	M. G. THIRY, $\star$, I $\oplus$.

Chargés de Cours complémentaires :

Enseig. social de la tuberculose (1) ..	M. J. PARISOT, O $\star$, I $\oplus$, professeur.
Clinique des malad. tuberculeuses (1).	M. M. PERRIN, $\star$, I $\oplus$, professeur.
Pharmacologie	M. M. PERRIN, $\star$, I $\oplus$, professeur.
Clinique des maladies tuberculeuses..	M. P. SIMONIN, I $\oplus$, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, I $\oplus$, agrégé.
Clin. gynécolog. et Patholog. externe.	M. A. BINET, $\star$, I $\oplus$, agrégé.
Pro-pedeutique chirurgicale	M. GUILLEMIN, A $\oplus$, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses..	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\oplus$, profes.
Cours d'embryologie et d'histologie..	M. WATRIN, $\star$, I $\oplus$, agrégé.
Médecine opératoire	M. M. BARTHELEMY, $\star$, I $\oplus$, agrégé.
Electrothérapie et radiologie	M. G. LAMY, $\star$, I $\oplus$, agrégé.
Accouchements (cours théorique)	M. JOB, $\star$, I $\oplus$, agrégé libre.
Obstétrique	M. VERMELIN, $\star$, A $\oplus$, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. DROUET, A $\oplus$, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. MUTEL, $\star$, I $\oplus$, agrégé.
Pathologie interne	M. ABEL, $\star$, A $\oplus$, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. HAMEL, $\star$, docteur.
Education physique	M. L. MERKLEN, A $\oplus$, docteur.
Clinique neurologique	M. MICHON, docteur.

Agrégés en exercice :

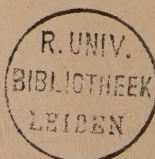
M. BARTHELEMY, $\star$, I $\oplus$.	M. GUILLEMIN, A $\oplus$.
M. LAMY, $\star$, I $\oplus$.	M. ABEL, $\star$, I $\oplus$.
M. MUTEL, $\star$, I $\oplus$.	M. DROUET, A $\oplus$.
M. WATRIN, $\star$, I $\oplus$.	M. P. SIMONIN, I $\oplus$.
M. VERMELIN, $\star$, A $\oplus$.	M. BINET, $\star$, I $\oplus$.

Agrégés libres :

MM. G. GROSS, $\star$, I $\oplus$; S. RÉMY, I $\oplus$; BUSQUET, I $\oplus$.
L. JOB, $\star$, I $\oplus$. M. FAIRISSE, I $\oplus$
M. TRIBOLET, I $\oplus$, Secrétaire

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MES CHERS PARENTS

Je dédie ce travail, faible témoignage de mon grand amour filial et de ma gratitude pour tout ce que, pendant de longues et dures années, ils ont fait pour moi.

A MA SŒUR et à MON BEAU-FRÈRE

Au Docteur L. SCHUTZER

Directeur de l'hôpital de Tarnow

*qui fut mon premier Maître et le modèle des plus belles qualités médicales ;
hommage de grande et profonde affection.*

Meis et Amicis.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur HOCHÉ
Professeur d'Anatomie pathologique
Directeur du Centre Anticancéreux de Lorraine
Officier de la Légion d'honneur

A MES JUGES

M. le Professeur LAMBERT
Professeur de Physiologie
Chevalier de la Légion d'honneur

M. le Professeur BINET
Professeur agrégé
Chevalier de la Légion d'honneur

M. le Professeur ABEL
Professeur agrégé
Chevalier de la Légion d'honneur

*En témoignage de notre reconnaissance
pour le grand honneur qu'ils ont bien
voulu nous faire, en acceptant de juger
notre thèse inaugurale,*

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

*qui, par leur enseignement et par leur
exemple, ont contribué à notre forma-
tion médicale.*

AVANT-PROPOS

*On doit tenir en grande estime
l'ami par lequel on a appris un
chapitre, une phrase, ou même une
seule lettre.*

Maxime hébraïque.

Il est donc tout naturel qu'à la fin de nos études, notre pensée se reporte aux Maîtres distingués qui ont participé à notre instruction médicale et qui se sont particulièrement intéressés à nous pendant nos études et c'est avec empressement que nous saisissons cette heureuse occasion de leur exprimer notre profonde gratitude.

Il y a trois ans que nous avons eu le grand plaisir de faire la connaissance de notre cher Maître M. le Professeur HOCHÉ. Durant cette période, il nous a manifesté une sympathie qui nous a touché très profondément et aujourd'hui nous craignons d'être maladroit en essayant de lui exprimer l'hommage de notre respectueuse reconnaissance et notre attachement absolu.

Nous avons tiré un grand profit de son enseignement d'anatomie pathologique, qui restera gravé dans notre mémoire, et des conseils compétents qu'ils nous a à chaque instant donnés. Nous lui sommes particulièrement reconnaissant du grand intérêt qu'il nous a toujours témoigné en nous ouvrant largement les por-

tes au Centre Anticancéreux de Lorraine en tant qu'Assistant au laboratoire et en nous encourageant à poursuivre les recherches et la lutte contre ce grand fléau qu'est le cancer. Nous penserons toujours à cette très sympathique silhouette du Maître dévoué à ses élèves et du Médecin dévoué à ses malades. Qu'il nous soit permis de le remercier sincèrement pour tout ce qu'il a fait pour nous en nous permettant d'arriver au but que nous nous étions proposé.

C'est plus que de la reconnaissance, c'est un sentiment fait d'affection et de respect qui nous unit à notre Maître M. le Professeur LAMBERT, ses leçons éclairées ont facilité nos premiers pas en médecine, sa bienveillance a encouragé notre zèle. A ce double titre nous l'assurons de notre entier dévouement et de notre désir de nous montrer digne de son amabilité.

Qu'il nous soit permis d'exprimer nos remerciements à M. le Professeur agrégé BINET pour le bon accueil qu'il nous a toujours réservé dans son service de gynécologie et pour la sympathie qu'il nous témoigne en acceptant de juger notre travail.

Nous gardons toute notre gratitude à M. le Professeur agrégé ABEL qui nous a familiarisé avec la pathologie interne et avec la clinique médicale.

Nous adressons nos meilleurs remerciements à la Doctoresse DEMANGE, chef du service de Roentgenthérapie au Centre et au Docteur ROY, chef du service de Curiothérapie, avec qui nous avons toujours collaboré amicalement et qui se sont toujours intéressés à nous.

Nous prions enfin M. le Dr MORLOT, chef de travaux

d'anatomie pathologique, et la Doctoresse LACOURT, préparateur de travaux à la Faculté, de recevoir ici le témoignage de notre reconnaissance pour les bons conseils qu'ils ont bien voulu nous prodiguer.

Notre vif témoignage de gratitude à Mademoiselle VARLY qui au laboratoire d'anatomie pathologique du Centre nous a aidé dans l'exécution de coupes nécessitées par le présent travail.

Que tous ceux, enfin, qui nous ont prodigué de multiples témoignages d'amitié reçoivent ici l'assurance de notre sincère gratitude et de notre profond attachement.

INTRODUCTION

Le cancer est une maladie qui consiste dans une multiplication infinie des cellules d'un tissu épithélial ou conjonctif de l'organisme. Cette hyperplasie d'abord locale donne naissance aux cellules du même type (cancer typique) ou légèrement transformées (cancer atypique) qui par la voie lymphatique ou sanguine vont infecter tout l'organisme. Nous voyons donc que de maladie locale qu'il était au début, le cancer devient une maladie générale de l'organisme, en lui empruntant certains signes caractéristiques et plus particulièrement des signes hématologiques qui, comme nous le verrons, ne sont pas très spécifiques.

Dans ces derniers temps, la pathogénie, le diagnostic et la nature même de certains états pathologiques de l'organisme ont été précisés surtout au moyen de l'examen, et plus particulièrement de l'examen morphologique, du sang. La morphologie du sang nous amène en effet à étudier tout d'abord les maladies primitives du sang, qui ont pris dernièrement une place importante dans la pathologie, elle nous facilite le diagnostic et permet de poser le pronostic des maladies infectieuses, de certains états de viciation du métabolisme basal, etc. On ne saurait trop exagérer en

disant qu'à tout état pathologique de l'organisme correspond un état particulier du sang. Ceci nous a engagé à examiner la morphologie du sang des cancéreux.

Ayant l'occasion de travailler au laboratoire d'anatomie pathologique du Centre Anticancéreux de Nancy, sous la direction de M. le Prof. HOCHÉ, nous avons eu, sur la proposition de notre Maître, la curiosité d'examiner le sang et de faire la formule globulaire, chez un certain nombre des cancéreux du Centre. D'ores et déjà, nous voulons faire remarquer que rien n'est plus variable que la formule sanguine de ces malades et à ce propos nos observations coïncident avec celles des auteurs classiques.

Dans la généralité des cas, nous avons constaté une anémie plus ou moins intense, le nombre des hématies ayant baissé jusqu'à quatre ou même trois millions, en même temps il n'était pas rare de constater des figures d'anisocytose, de poïkilocytose ; donc anémie, très souvent une anémie intense qu'on ne constate pas au début de la maladie mais qui apparaît ensuite et qui augmente avec les progrès de la néoplasie, parallèlement à la cachexie. Nous n'entrons pas dans les discussions sur la pathogénie de cette anémie, — nous constatons le fait seulement du point de vue morphologique. En même temps que le nombre des hématies baisse, le taux de l'hémoglobine, mesuré à l'appareil de Sahli, diminue aussi et il n'est pas rare de le voir diminuer et osciller entre 50-80 %. La valeur globulaire se trouve ainsi diminuée dans les mêmes proportions.

Mais beaucoup plus intéressantes que les modifications des globules rouges, qui sont en somme banales et n'ont rien de spécifique, sont les variations de la série blanche, des leucocytes. Cependant les résultats que nous avons eus ne sont pas spécifiques non plus. En effet deux conditions essentielles sont à remplir pour pouvoir tirer des conclusions fermes : la première c'est que le malade, dont le sang est examiné, ne présente aucun autre état pathologique que sa tumeur, ce qui pourrait bien modifier sa formule sanguine ; la seconde, c'est que sa tumeur ne soit pas ulcérée, toute ulcération en effet, si petite qu'elle soit, est susceptible de fausser la formule sanguine et de modifier le résultat. Or, cette dernière condition est très difficile, sinon impossible à remplir ; tout le monde connaît la faculté particulière des tumeurs, que ce soient les tumeurs du tégument externe, du tube digestif ou de l'utérus, de s'ulcérer, d'où apparition d'une leucocytose qui est surtout une polynucléose moyenne, exceptionnellement élevée. Ainsi donc cette leucocytose tient tout simplement à des conditions secondes.

Il y a cependant des auteurs, comme REINBACH (48), qui soutiennent que cette leucocytose est spécifique du cancer, et due au passage de formes jeunes et mûres dans le sang par suite d'une viciation du processus qui règle normalement l'émission des globules (cette théorie, sans donner la nature même de cette viciation, est appliquée par certains auteurs pour expliquer la pathogénie des leucémies, véritables cancers du sang.)

Un fait serait à noter, c'est une éosinophilie qu'on peut rencontrer au cours de certaines néoplasies, sur-

tout du type épithélial, et surtout dans les cancers du tube digestif et de l'utérus. Cependant cette éosinophilie est loin d'être constante et ne peut en aucune manière servir à aider au diagnostic de ces cancers. Dans la littérature de la question nous trouvons une mention de TURCK (68) qui retrouve dans le cancer, mais d'une façon très inconstante, une éosinophilie sanguine, associée souvent à une leucocytose neutrophile ; de NAGELI (39) qui trouva que cette éosinophilie diminue dans la période cachectique. SANTUCCI (52) croit au contraire qu'il existe une éosinophilie de la cachexie cancéreuse. BARADULIN (4) trouve au cours du cancer de l'œsophage et du tégument externe une éosinophilie de 4-7 %. Cet auteur qui a examiné 72 cas conclut que le nombre des éosinophiles du sang n'est augmenté que dans peu de cas, généralement il reste normal ou peut même diminuer.

STRAUSS et ROTENSTEIN (62) rencontrent une éosinophilie dans les cancers du col de l'utérus et du rectum, mais ne la voient jamais dans les cancers de l'estomac sans métastases. CLERC et GY (14) trouvent une éosinophilie sanguine dans un cas de métastases osseuses de cancer de l'estomac. STRISOVER (64) remarque une forte éosinophilie au moment de la généralisation du cancer du col opéré, allant jusqu'à 45 %. CHIRAY et BAUDUIN (15) ont trouvé à l'examen fait à 4 reprises une éosinophilie sanguine de 19 %, 41 %, 70 %, et 80 % chez un sujet atteint d'un cancer du pancréas.

STERLING-OKUNIEWSKI (63) rapporte l'observation d'une femme atteinte d'un cancer utérin étendu au paramètre, affection qui évolua rapidement vers une

généralisation. Les examens du sang qui furent pratiqués montrent une éosinophilémie importante, s'atténuant à mesure que l'état de la malade s'aggravait : 25 %, 37 %, 42 %, puis 33 %, 30 % ; 12 % et 6 %.

Dans les statistiques de REINBACH on trouve 4 fois sur 40 cas une éosinophilie de 4-7 p. 100. Le même auteur a noté 48 p. 100 d'oxyphiles dans un cas de lymphosarcome. WEINBERG et U. MELLO (cité in Traité du sang, Gilbert Weinberg, Paris 1913, p. 393) ont trouvé de l'éosinophilie sanguine dans différents cas : squirrhe du sein 40 %, cancer de l'utérus 4-18 %, épithélioma du côlon 3,33 %, cancer du foie 6,66 %.

Ainsi donc, de ce court aperçu de la littérature et de nos observations, nous pouvons conclure que si l'éosinophilie sanguine se voit au cours de certaines néoplasies, elle est tout de même inconstante dans la généralité des cas. Somme toute, il s'agit d'un symptôme dont l'absence n'a aucune valeur et dont la constatation, chez un cachectique, entraîne la présomption de cancer, mais non la certitude absolue. Pour expliquer la pathogénie de cette éosinophilie, on pourrait admettre une théorie, que nous exposerons plus loin, et suivant laquelle au cours de l'évolution de certaines tumeurs malignes il y aurait formation de certaines substances chimiques spécifiques susceptibles d'exercer une force attractive sur les éosinophiles, qui de leur lieu d'origine chemineraient vers le sang, — cette théorie applique en somme les lois générales de la chimiotaxie.

Donc ni la leucocytose très fréquente et due le plus souvent à une ulcération quelconque, ni l'éosino-

philie fréquente dans certaines néoplasies, mais qui manque dans la généralité des cas, n'ont rien de spécifique dans le cancer et surtout ne peuvent pas être appliquées au diagnostic des tumeurs, comme par exemple la leucopenie au diagnostic de la typhoïde, l'éosinophilie du parasitisme, la leucocytose de la suppuration — pour ne citer que des exemples les plus typiques, où la formule sanguine est une des bases principales du diagnostic.

Ayant constaté cette non spécificité et la grande variabilité de la formule sanguine, nous nous sommes orientés, sous la direction de notre maître, M. le Professeur Hoche, vers une autre voie de l'histopathologie du cancer, vers un domaine de l'anatomie pathologique qui a les plus grands liens de parenté avec l'hématologie qui nous intéresse surtout (et dans laquelle, grâce aux savantes instructions de notre Maître, nous avons acquis une assez grande habitude), — vers l'étude de l'éosinophilie locale dans le cancer, étude dans laquelle la connaissance parfaite non seulement de la technique histologique, mais aussi de la technique hématologique, est strictement nécessaire. En effet, au cours des examens quotidiens des biopsies, au laboratoire d'anatomie pathologique du Centre, nous avons pu constater sur un certain nombre de coupes, déjà sous un faible grossissement, la présence de nombreuses cellules, avec un protoplasme contenant des granulations acidophiles (coloration des coupes : hémalun-éosine). En outre, il existait dans les archives du Centre, quelques coupes dans lesquelles cette éosinophilie locale avait été notée. Ayant

en tout une douzaine d'observations, nous nous décidâmes, sur la proposition de notre Maître, M. le Professeur Hoche, à étudier de près cette éosinophilie locale des tumeurs, — ce qui va être le sujet de notre thèse.

Après avoir rappelé l'historique de la question, nous exposerons la morphologie et la localisation de ces éléments acidophiles du stroma des tumeurs, pour passer ensuite à l'exposé des différentes théories qui ont été proposées pour expliquer leur apparition.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La première note sur les éosinophiles du tissu cancéreux est due à BERGONZINI (7) qui, en 1891, a mis en évidence de nombreuses cellules éosinophiles dans le stroma d'un épithélioma. PRZEWOSKI (46) en 1896, cite 4 cas de cancer du col de l'utérus, avec une forte éosinophilie locale ; d'après cet auteur, cette localisation dans les cancers du col est très fréquente ; au contraire, dans les autres tumeurs, elle est très rare, sinon exceptionnelle. B. LÉVY (34) trouva, lui aussi, dans quelques cas de néo du col de l'utérus, une importante histoéosinophilie. MÉNÉTRIER (37) en 1906, rapporte devant la Société Médicale des hôpitaux de Paris, une observation de cancer du col avec une éosinophilie locale intense. Dans un travail sur le cancer de l'utérus, SCHOTLAENDER et KERMANER (57), ont relevé 39 cas du cancer du col avec une très forte éosinophilie locale et 69 cas avec une éosinophilie locale plus faible et même insignifiante. NÖSSKE (40), qui a examiné un matériel important, conclut de ses recherches, que l'éosinophilie locale du cancer apparaît seulement au moment où la tumeur commence à s'ulcérer ; il met en rapport l'histoéosinophilie avec le processus d'infection, en se basant sur le fait que

ce sont seulement les tumeurs ulcérées qui présentent une éosinophilie et que celle-ci manque dans les métastases ganglionnaires, non sujettes à l'influence du facteur microbien (ceci a été nié par certains auteurs, comme nous le verrons ultérieurement). Nösske croit que la cellule éosinophile représente un moyen de défense, que l'organisme met en jeu, contre l'infection de la tumeur. De même OEHLER (41) croit que le moment étiologique prépondérant dans l'apparition d'une éosinophilie locale est bien une ulcération de la tumeur ; pour constater une histioéosinophilie, il faut que la tumeur soit exposée à l'action d'une infection. KAPPIS (29) cite une observation de cancer du poumon qui a ceci de particulier que les cellules éosinophiles font leur apparition surtout et presque exclusivement au niveau des parties nécrotiques de la tumeur ; il en tire la conclusion suivante, c'est qu'au niveau des parties nécrotiques, il y a formation de certaines substances qui auraient la propriété d'attirer par suite d'une chimiotaxie élective — d'une éosinotaxie, — les leucocytes éosinophiles. Cette thèse est soutenue aussi par FISCHER (21) qui trouve une éosinophilie locale fréquente dans les cancers pavimenteux et adéno-cancers, ceci surtout dans les parties périphériques de la tumeur, beaucoup plus rarement dans les parties centrales nécrotiques et kératosiques, au niveau desquelles ce sont surtout les leucocytes neutrophiles qu'on rencontre ; mais quoi qu'il en soit, la seule présence des nécroses dans les tumeurs présentant une histioéosinophilie est en faveur, pour cet auteur, de ce que celle-ci est pro-

voquée par des substances provenant de nécroses et de destruction tissulaire. D'après SCHWARZ (60) qui trouve une éosinophilie locale dans les ganglions présentant une métastase, leur présence est due principalement à la diffusion des corps dont nous venons de parler, et non comme le veut Oehler, à une diffusion du processus inflammatoire. Dans son travail, Fischer remarque encore le rapport des éosinophiles avec les foyers hémorragiques, mais il rejette la théorie d'origine locale des éosinophiles par suite de phagocytose du pigment sanguin, théorie qui a été soutenue par FEDOROWICZ (19) et STSCHASTNYI (58) et que nous discuterons ultérieurement. Nous voulons citer, entre parenthèses, les observations de GRIFFON-ABRAMI (24) et de WIDAL-FAURE-BEAULIEU (73), qui trouvent, les premiers, une histoéosinophilie dans certaines dermatoses bulleuses, et les seconds, dans l'exsudat pleural, et qui lui attribuent une origine locale par suite d'une métaplasie amyeloïde.

Les travaux récents de WARBURG et de ses élèves (70) ont démontré que la cellule cancéreuse possède un métabolisme et une respiration particuliers, qu'elle peut survivre en anaérobiose et qu'elle produit dans ces conditions de l'acide lactique par suite de scissions des hydrates de carbone, du glucose notamment. Or, BATTAGLIA (5) a eu l'idée de rapporter la présence des éosinophiles dans le stroma des tumeurs, non plus à un facteur infectieux, ni à une histolyse, mais tout simplement à la présence d'acide lactique normalement élaboré par la cellule cancéreuse. En reprenant les expériences de HOCK (27) qui injectait aux

souris blanches différentes substances chimiques, pour voir quelle réaction leucocytaire locale se produit, et qui constata qu'après l'injection d'acide lactique on a toujours une éosinophilie locale intense ; il injecte de l'acide lactique aux chiens et constate que cette substance est douée des propriétés éosinotactiques; des biopsies prélevées quelques heures après l'injection présentent une assez forte éosinophilie. Nous nous efforcerons de démontrer dans notre thèse, en citant de nombreux travaux sur les propriétés oxydantes des granulations éosinophiles, dues surtout à une nucléoprotéide riche en fer, qu'une fois apparues, les cellules acidophiles interviennent dans le processus de la respiration anaérobique des tumeurs.

Les derniers travaux sur la respiration des tumeurs ont démontré que, si le métabolisme des tumeurs animales se fait toujours suivant le même type, et si la production d'acide lactique est dans ces tumeurs toujours constante, il n'en est pas de même chez l'homme, chez qui l'acide lactique est produit en quantité fort variable, suivant le type de la tumeur. Or, si l'éosinophilie locale est fréquente dans certains cancers (du col de l'utérus par exemple) et manque dans les autres (du sein par ex.), c'est dû tout simplement à ce que l'acide lactique est produit en grande quantité par les tumeurs du premier type et en petite quantité et même pas du tout par celles du deuxième. Ainsi donc, cette théorie paraît la plus vraisemblable, car elle correspond à la fois aux faits expérimentaux biochimiques et anatomiques. Du reste, — nihil novi sub sole — le fait que l'éosinophilie locale est produite

par les substances normales élaborées par la tumeur a été soupçonné par PRZEWOSKI (46) qui dit que l'apparition des éosinophilies dans le cancer se fait par diapedèse rien n'étant en faveur de leur origine locale; cette diapedèse serait due, d'après lui, à des substances qui exercent une éosinotaxie spéciale ; ces substances très abondantes dans certaines néoplasies (cancer du col) seraient produites par la tumeur elle-même. Actuellement, nous savons que cette substance est bien l'acide lactique, plus ou moins abondant dans les tumeurs, suivant le type du métabolisme de cette tumeur. BUSACHI (13) pense lui aussi que les substances ayant des propriétés éosinotactiques, ne sont que les substances normalement élaborées par la cellule cancéreuse.

SCHWARZ (60) conclut qu'il est très probable que le *primum movens* de l'éosinophilie tissulaire ne siège pas dans les causes exogènes accidentelles, mais bien dans le métabolisme même de la tumeur : « so zeigt sich doch, dass nicht in akzidentellen äusseren Momenten sondern in Lebensäusserungen des Neoplasmes, selbst die Ursache der Eosinophilie des Gewebes gelegen sein muss » (p. 577). Donc, d'après cet auteur (et ceci longtemps avant les recherches de Warburg) l'éosinophilie locale ne serait qu'une traduction de la vie de la tumeur, ceci conformément aux idées de Battaglia et aux nôtres. FELDBAUCH (18) dit qu'on peut interpréter les cellules éosinophiles comme des cellules qui servent au transport d'oxygène et qui émigrent hors des vaisseaux pour fournir au tissu, attaqué par les bactéries ou la tumeur, de l'oxygène et

augmentent ainsi son métabolisme ce qui le rendra plus résistant aux influences externes nocives : « So könnte man in ihnen Sauerstoff-Träger vermuthen, die auswandern, um dadurch einem Geweben, dass durch Bakterien oder Geschwulstmassen von aussen her angegriffen wird, einen erhöhten Stoffwechsel zu ermöglichen, um dadurch dieses Gewebe widerstandsfähiger machen, gegen die von Aussen eindringende Schädlichkeiten ». Cette opinion de Feldbauch correspond à l'idée actuelle : les éosinophiles interviennent dans la respiration par le transport d'oxygène.

WATRIN et AUBRIOT (77) trouvent dans le tissu conjonctif des polypes muqueux du nez des leucocytes éosinophiles « venus du sang par diapedèse ». Nous voulons citer enfin les travaux de SCHOCH (56), de LAHM (33) et de PAWLOWSKI et WIDAKOWITSCH (43) sur l'éosinophilie du cancer du col et son pronostic.

Ainsi donc, de ce court aperçu historique, que nous venons d'exposer, nous pouvons avoir déjà une opinion sur l'ensemble de la question. Comme nous l'avons vu, pour expliquer la présence des éosinophiles dans le stroma des tumeurs, plusieurs théories ont été émises :

- 1) *Théorie infectieuse.*
- 2) *Théorie de la chimiotaxie exercée par les substances provenant du foyer de nécroses.*
- 3) *Théorie de l'origine locale.*
- 4) *Théorie de l'intervention dans le métabolisme du cancer.*

Nous nous attacherons à développer chacune de ces théories dans notre thèse.

CHAPITRE II

MORPHOLOGIE DES ÉOSINOPHILES TISSULAIRES

La morphologie de ces éléments est très caractéristique. Il y a lieu de décrire leur protoplasme et leur noyau.

Le protoplasme contient le plus souvent de grosses granulations rondes, réparties assez uniformément, prenant électivement des colorants acides, et très facilement et intensivement colorable par l'éosine. Dans d'autres cas, il se colore uniformément par l'éosine sans toutefois présenter ces granulations qui, comme on le sait, caractérisent les éosinophiles du sang. Cette deuxième forme des éosinophiles tissulaires est plus rare. Nous verrons ultérieurement l'importance respective de ces deux formes, quand nous discuterons leur origine.

Dans la généralité des cas, il s'agit de cellules à plusieurs noyaux, ou plutôt de cellules dont le noyau présente plusieurs lobulations, ce qui leur donne l'aspect de cellules polynucléaires. Mais il n'est pas rare d'observer des cellules uninucléaires acidophiles dans le stroma des tumeurs, qu'on pourrait confondre, à

priori, avec un myélocyte éosinophile ; l'erreur peut être due à ce qu'il s'agit ici de coupes en série dans lesquelles on voit seulement un fragment du noyau ; elle peut être évitée facilement si on se souvient que le noyau des myélocytes est plus gros et toujours plus foncé, et que les granulations éosinophiles ne sont pas aussi nombreuses que dans ces cellules. Il est très important de ne pas commettre cette erreur et de ne pas confondre ces éléments avec des myélocytes éosinophiles, car si on rencontrait ces derniers, ceci serait en faveur de la genèse locale des éosinophiles, aux dépens d'un tissu myéloïde, par suite d'une métaplasie myéloïde extramédullaire, ce que nous ne croyons pas et il est impossible de rencontrer un tel tissu en dehors de la moëlle osseuse chez un adulte.

La *quantité* de ces cellules est très variable, il y a des coupes où ces cellules sont très nombreuses, et il suffit de regarder la coupe au faible grossissement pour voir combien elles sont nombreuses. Dans d'autres cas ces cellules sont plus rares, et il faut étudier attentivement la coupe pour remarquer leur présence, surtout si elles sont mélangées à d'autres éléments, inflammatoires ou non.

Mais la forme de ces cellules peut être sujette à des variations qu'on peut très bien étudier, surtout là où il y a un tassement des éléments tissulaires par suite de l'hypertrophie du stroma ; elles prennent alors secondairement une forme allongée qui rappelle la forme des cellules conjonctives ; — « wo Raumbeengung, passen sich die Eosinophilen an, erinnern durch ihre langgestreckte Gestalt an Bindegewebs-

zellen », — dit SCHLEIP (55). Les formes allongées de ces cellules, qu'on voit surtout dans les épithéliomas cylindriques pourraient faire supposer qu'elles ont eu une origine locale aux dépens des éléments mésenchymateux quelconques. Mais comme nous avons eu l'occasion de le constater et comme certains auteurs (Fischer) l'ont déjà remarqué, il est exceptionnel, sinon impossible, de trouver dans ces cellules éosinophiles des mitoses ; ce qui n'est pas dû à une altération quelconque du tissu, car notre matériel a été toujours bien conservé, fixé le plus tôt possible et coloré « lege artis » (et du reste on a pu toujours très bien voir les mitoses dans les cellules cancéreuses). Du moment donc que l'on ne peut mettre en évidence des figures mitotiques dans ces cellules, il ne peut pas être question de leur origine locale aux dépens des cellules mésenchymateuses.

La question très importante serait de savoir quel est le rapport de ces cellules éosinophiles avec les vaisseaux sanguins. D'après ce que nous avons pu constater, nous pouvons conclure que leur localisation se fait avec prédilection autour des vaisseaux de petit ou même de moyen calibre. Elles forment là une sorte de manchon périvasculaire ; on les retrouve dans les parois mêmes du vaisseau entre ses tuniques, et il n'est pas rare de les constater dans la lumière vasculaire, ce qui pourrait indiquer à priori une éosinophilie sanguine exprimée non en chiffre absolu, mais en valeur relative. Cependant, remarquons-le déjà ici, cette localisation périvasculaire n'est pas la seule. A ce propos, nous voulons signaler que nous n'avons

pas fait la numération leucocytaire chez les malades dont les biopsies présentaient une histoéosinophilie, étant donné que ces biopsies ont été prélevées en notre absence et que nous n'avons pas pu, pour diverses raisons, suivre ces malades. Toutefois, dernièrement, nous pûmes examiner le sang de deux malades atteintes de cancer, dont les biopsies présentaient une éosinophilie locale. Chez l'une, nous voyons une éosinophilie assez forte de 8 %, chez l'autre, moins forte de 6 %. Nous rapportons ici les résultats de ces examens :

Mme R.

Biopsie col utérin (N° 3007) examinée par M. le Professeur Hoche. — Epithélioma pavimenteux lobulé devenant méta et atypique. Mitoses nombreuses. Stroma grêle, congestif. Infiltration leucocytaire. Présence de leucocytes éosinophiles.

Examen du sang (Weisz J.) : Numération leucocytaire : 10.400 au mmc.

Numération des hématies : 4.080.000 au mmc.

Taux d'hémoglobine (Hémoglobinomètre de Gowers) : 85 %.

Valeur globulaire : 1,03.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 84 %.

Polynucléaires éosinophiles : 6 %.

Polynucléaires basophiles : —

Lymphocytes : 9 %.

Moyens mononucléaires : 1 %.

Gros mononucléaires : —

Mme B.

Biopsie récidive vaginale après hystérectomie pour néo du col (N° 3006) examinée par M. le Professeur Hoche. — Epithélioma pavimenteux malpighien atypique. Mitoses nombreuses. Noyaux géants. Infiltration des leucocytes éosinophiles très intenses.

Examen du sang (Weisz J.) : Numération leucocytaire : 13.000 au mmc.

Numération des hématies : 3.800.000 au mmc.

Taux d'hémoglobine (Hémoglobinomètre de Gowers) : 80 %.

Valeur globulaire : 1,05.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 70 %.

Polynucléaires éosinophiles : 8 %.

Polynucléaires basophiles : —

Lymphocytes : 15 %.

Moyens mononucléaires : 5 %.

Gros mononucléaires : 2 %.

Nous avons retrouvé dans la littérature quelques observations et plus particulièrement celle de KAPRIS (29) d'un néoplasme bronchique avec métastases, où à une stroma-réaction à éosinophiles correspond une éosinophilie sanguine intense.

CHAPITRE III

TOPOGRAPHIE DES ÉOSINOPHILES TISSULAIRES

La localisation des éléments éosinophiles dans le cancer est assez variable ; on les retrouve principalement dans deux zones :

1) soit dans les territoires périphériques, au voisinage de la tumeur, dans les zones de la réaction inflammatoire péritumorale.

2) soit, et il n'est pas rare de le constater, dans le territoire même de la tumeur, en dedans de la précédente, dans les zones centrales de nécrose et au voisinage des cellules proliférantes.

Ici et là, ces cellules forment des amas plus ou moins grands, nettement visibles, mélangés ou non à d'autres éléments surtout inflammatoires (leucocytes, plasmazellen, etc.), ceci plus particulièrement dans la zone de réaction.

Etudions de plus près cette localisation : On remarque le plus souvent la présence des éléments éosinophiles au niveau de la zone de réaction à la périphérie du cancer, au niveau de la sous-muqueuse et du tissu sous-cutané suivant qu'il s'agit des tumeurs de

muqueuses ou de la peau. Ces éléments, disséminés à ce niveau, viennent jusqu'au contact des cellules cancéreuses, mais même en dehors de cette zone on peut retrouver quelques rares exemplaires éosinophiles au niveau du tissu encore intact.

Ceci nous amène à étudier brièvement la zone de réaction des tumeurs : cette étude est très importante, car la résistance de l'organisme contre l'invasion cancéreuse dépend justement des phénomènes qui se passent à la limite du tissu normal et tumoral. Le *tissu normal* peut réagir de deux façons : ou bien il s'atrophie et est détruit par le tissu cancéreux qui le comprime (Druckatrophie des Allemands), ou bien il prolifère au contact de celui-ci ; cette prolifération restant dans les limites normales peut cesser après un certain temps, et aboutir même à la longue à l'atrophie. Au niveau du *tissu conjonctif* de la périphérie, le processus peut prendre aussi plusieurs aspects : dans certains cas favorables, le tissu conjonctif s'hyperplasia en délimitant bien la tumeur par une bande épaisse de tissu fibreux, c'est le cas des squirrhés, des nodules néoplasiques cirrhotiques du foie ; dans d'autres cas, on assiste à une réaction surtout cellulaire, à une réaction inflammatoire avec une infiltration de leucocytes, de lymphocytes, de plasmazellen, prolifération des cellules fixes, et avec néoformation vasculaire (cette poussée vasculaire peut dans certains cas être très abondante, elle présente alors autour du néoplasme un réseau très riche et très serré que certains ont comparé à celui du placenta, ce qui les a conduits à comparer les relations de la tumeur

et de son porteur à celles du fœtus et de sa mère; comparaison d'ailleurs inexacte, car les vaisseaux tumoraux sont en continuité avec ceux du porteur, alors que ceux du fœtus et de la mère sont indépendants).

Dans cette réaction du type inflammatoire, ce sont généralement les lymphocytes qui constituent l'élément principal de l'infiltration. On dit qu'il y a dans ce cas infiltration lymphocytaire. Cette infiltration lymphocytaire n'existe qu'assez rarement à l'état pur, car plus souvent, on rencontre d'autres éléments (plasmazellen, leucocytes) mélangés aux lymphocytes et c'est ceci qui constitue le type habituel de la réaction inflammatoire péritumorale, dans laquelle on peut mettre en évidence les cellules éosinophiles, qui, lorsqu'elles deviennent nombreuses, constituent une véritable stroma-réaction à éosinophiles.

En second lieu, on peut mettre, quoique plus rarement, les éosinophiles en évidence dans le territoire même de la tumeur, mais ici jamais en aussi grande quantité que dans la zone de réaction. De plus, d'après FISCHER (21), les éléments éosinophiles ne sont pas les seuls éléments étrangers qu'on rencontre dans cette zone, au contact même du tissu tumoral ; on y voit toujours d'autres éléments et plus particulièrement des leucocytes neutrophiles. Fischer, en examinant les épithéliomas pavimenteux, remarque une disposition assez particulière de ces deux types de cellules ; il dit que plus on s'approche de la périphérie de la tumeur, plus les éléments éosinophiles deviennent nombreux ; plus on s'approche du centre, plus

ils deviennent rares, et ici, au niveau des parties nécrotiques et kératosiques, ils manquent en général, ce sont surtout les leucocytes neutrophiles qu'on y voit.

FELDBAUCH (18) remarque, lui aussi, que les éosinophiles disparaissent au niveau des parties nécrotiques pour apparaître aux endroits où le tissu cancéreux est encore jeune et bien conservé ; il dit que l'apparition des éosinophiles dépend de l'âge et du stade de développement de la tumeur, il croit que les cellules éosinophiles sont les premières en place pour défendre les tissus contre l'influence nocive de la néoplasie, car moins il y a de processus destructifs, plus il y a d'éosinophiles, et là où on a de fortes nécroses, les éosinophiles disparaissent aux endroits nécrotiques. KAPPIS (29) conclut, au contraire, que les éosinophiles apparaissent surtout au niveau des parties nécrotiques, au niveau desquelles il ne remarque pas d'autres éléments. Personnellement, nous avons eu l'occasion de les rencontrer aussi bien dans les parties périphériques de la tumeur qu'au niveau des zones nécrotiques.

On a basé sur la localisation des éosinophiles deux théories : a) leur localisation dans les parties périphériques de réaction inflammatoire expliquerait la théorie infectieuse, b) leur localisation autour des zones de nécrose — la théorie de chimiotaxie exercée par les substances provenant des foyers de nécrose.

CHAPITRE IV

THÉORIE INFECTIEUSE DE L'ÉOSINOPHILIE LOCALE

Nous avons vu à propos de la topographie des éléments éosinophiles que ceux-ci sont très souvent localisés dans les parties périphériques de la tumeur, au niveau de la zone dite de réaction inflammatoire, ce qui est particulièrement bien observé dans les tumeurs ulcérées.

Ceci a suggéré à NÖSSKE (40) l'idée que les cellules éosinophiles ont un rôle de défense contre l'invasion bactérienne; cet auteur explique la présence des éosinophiles dans cette zone, et dans le cancer en général, comme un signe de la défense que l'organisme oppose à la pénétration des bactéries produisant l'infection du tissu cancéreux. Voilà ce que dit Nösske après avoir examiné un matériel important : « il n'existe pas de tumeurs des muqueuses qui seraient absolument dépourvues de cellules éosinophiles, et plus une muqueuse est exposée aux facteurs nocifs de nature infectieuse, plus on aura de chances d'y rencontrer des éosinophiles » (p. 244) ; ou « ce ne sont pas seulement les cancers des muqueuses qui

présentent une infiltration éosinophile intense, celle-ci se rencontre dans toutes les néoplasies, au moment de leur ouverture à l'extérieur, c'est-à-dire au moment de la perforation de l'épithélium protégeant et au commencement de l'ulcération » (p. 248). Il relie l'apparition des éosinophiles au début seulement de l'ulcération, étant donné que, quand il y a une forte infection jointe aux destructions tissulaires, l'éosinophilie disparaît. Dans les métastases qu'il a examinées, il ne retrouve jamais de cellules éosinophiles, tandis que les tumeurs primitives en étaient pleines. De tous ces faits, Nösske conclut que les éléments éosinophiles jouent un rôle de défense contre l'invasion bactérienne ; ce rôle de défense ne se fait pas, d'après cet auteur, au moyen de phagocytose, mais au moyen des substances bactéricides secrétées par les éosinophiles. Il admet décidément que l'éosinophile locale des tumeurs est bien due à l'infection du tissu cancéreux, et non à une destruction et une nécrose de ce tissu qui libérerait des substances ayant la propriété d'attirer les éosinophiles par suite d'une éosinotaxie spéciale.

De même OEHLER (41) explique l'infiltration éosinophile qu'on voit souvent au niveau de la muqueuse intestinale, par une irritation bactérienne. Il a examiné une centaine environ d'appendices et conclut de ses recherches que l'éosinophilie locale reste en rapport avec l'infection. Il attribue l'éosinophilie locale des polypes de l'intestin et des cancers au même facteur. La tumeur elle-même n'est pas l'agent principal de l'éosinophilie et même ne la provoque pas du

tout ; pour qu'une éosinophilie locale apparaisse, il faut que la tumeur soit située assez superficiellement et qu'elle soit surtout ulcérée ; le moment étiologique principal, le *primum movens* de ce phénomène est bien l'infection du tissu tumoral et non la croissance agressive et les nécroses de la tumeur. Cette même explication est appliquée par l'auteur aux cancers du tégument externe, des glandes, etc... Les cancers des organes glandulaires, par exemple, qui ne communiquent avec la surface que par leur canal sécréteur, ne montrent pas d'histoéosinophilie ; il en est de même pour les cancers des glandes avec sécrétion interne ou passagère (sein, testicule, prostate, thyroïde, etc...). Au contraire, les cancers ulcérés de la peau, de l'utérus, etc., en contiennent en abondance.

Oehler applique le même raisonnement aux métastases ganglionnaires, mais à ce point de vue, ses observations ne vont pas d'accord avec celles de Nösske. Nous avons vu en effet que Nösske n'a jamais retrouvé d'éosinophiles dans les métastases ganglionnaires des cancers qui présentent une éosinophilie locale ; or Oehler trouve assez souvent une éosinophilie intense dans les métastases non infectées des cancers muqueux de l'intestin ; il explique cette éosinophilie par une diffusion du stimulus inflammatoire provenant de la tumeur primitive ; il a vu même une éosinophilie locale intense dans un ganglion mésentérique non cancéreux, dans un cas de cancer du rectum, ce qui l'oblige à rejeter la possibilité de l'action de la tumeur même.

MÉNÉTRIER (37) croit que l'éosinophilie locale dans

le cancer n'est pas liée au processus cancéreux lui-même, mais plutôt à ses complications et notamment aux complications infectieuses. Dans le cas qu'il a observé, il s'agissait en effet d'un cancer très infecté du col de l'utérus, de type pavimenteux à évolution cornée et dont « les cellules épithéliales néoplasiques étaient entourées d'une masse considérable de leucocytes migrants si riches en granulations éosinophiles, que leur couleur suffisait à donner aux tissus, même au faible grossissement une coloration rouge. »

Contre cette théorie, qui voit dans l'infection du tissu cancéreux la cause principale de l'éosinophilie locale, on peut soulever plusieurs objections. Nous voulons citer d'abord deux observations, la première due à Feldbauch, la seconde à Taddeis :

FELDBAUCH (18) trouva une éosinophilie locale intense dans un cas de ganglion inguinal contenant une métastase d'un épithélioma de la vulve excisé longtemps avant; on ne peut donc parler ici de l'influence de l'infection. Les cellules éosinophiles étaient disposées autour du tissu néoplasique, tandis que le tissu lymphatique non envahi par la tumeur en était dépourvu.

TADDEIS (66) trouva dans un ganglion tuberculeux, présentant une métastase d'un épithélioma pavimenteux de la cavité buccale, de nombreux éosinophiles, mais seulement aux endroits des métastases et au contact du tissu cancéreux et non au niveau du foyer tuberculeux et inflammatoire : « Ma interessante è la loro disposizione : sono situati nelle zone in cui il tessuto neoplastico invade il parenchima linfatico e par-

ticoloremente nei tratti di tessuto proprio del glandio rimasti inglobati dai cordoni epitheliali, ove formano dei cumuli numerosissimi ; invece nelle aree in cui ancora non si nota l'infiltrazione epiteliale le cellule eosinofile appaiono relativamente scarse » (p. 325).

Nous citons ces deux observations parce que, et spécialement celle de Feldbauch, elles rejettent l'hypothèse de l'infection, facteur étiologique principal, dans l'apparition des éosinophiles non seulement dans les tumeurs, mais aussi dans les métastases comme le veut Oehler. Nous croyons, étant donné que ces éléments éosinophiles sont localisés dans le ganglion au contact même du tissu cancéreux et non ailleurs, qu'il serait logique de penser que ce n'est pas un stimulus inflammatoire, mais un stimulus chimique, parti de la tumeur et pouvant fuser par les voies lymphatiques, qui est la principale cause de l'apparition des éosinophiles. Ce stimulus chimique pourrait bien produire aussi une éosinophilie locale dans un ganglion du territoire de la tumeur, mais non métastatique, comme l'a vu Oehler.

L'éosinophilie locale est due d'après FISCHER (21) à un stimulus spécifique provenant de la destruction du tissu néoplasique et non de l'infection accidentelle (car elle peut se voir dans les tumeurs non ulcérées). Si celle-ci entre en ligne de compte, elle agit alors par la destruction tissulaire et non par la présence des bactéries. Et ici nous voulons noter, entre parenthèses, que l'infiltration leucocytaire peut s'observer aussi dans les tumeurs non ulcérées; on la considère alors comme une réaction de l'organisme contre

la tumeur, comme un moyen de défense de cet organisme. Mais ceci n'est pas vrai, l'organisme peut détruire des parties assez importantes de cancer, sans qu'on constate de traces d'infiltration, ce n'est que secondairement que ces éléments d'infiltration (phagocytes, nécrophages, pour ainsi dire) apparaissent. Ce ne sont pas des héros, mais plutôt des hyènes.

Ainsi donc, étant donné que l'éosinophilie locale peut se voir dans les tumeurs non ulcérées, de même que dans les tumeurs métastatiques sans la moindre réaction inflammatoire, nous pouvons supposer que si les phénomènes inflammatoires sont très fréquents dans les tumeurs, l'infection de la tumeur n'est pas tout de même une condition sine qua non de l'éosinophilie locale, elle n'est qu'un phénomène d'ordre secondaire, un phénomène accidentel, qui peut bien manquer sans modifier l'image de la tumeur et de l'éosinophilie. Ipso facto, cette théorie n'a plus de raison d'être.

CHAPITRE V

THÉORIE DE LA CHIMIOTAXIE EXERCÉE PAR LES SUBSTANCES PROVENANT DES FOYERS DE NÉCROSE

En discutant la théorie infectieuse de l'éosinophilie locale dans le cancer, nous avons remarqué qu'étant donné l'insuffisance des arguments cités par les auteurs qui s'en font les défenseurs, il y aurait lieu d'admettre que l'éosinophilie locale serait due plutôt à un stimulus chimique spécifique provenant de la destruction du tissu néoplasique et de la nécrose de la cellule cancéreuse.

Les substances libérées alors auraient la propriété d'attirer, par suite d'une chimiotaxie positive, d'une éosinotaxie, les éosinophiles du sang, qui s'approcheraient ainsi des foyers de nécrose. Il n'est pas rare en effet, de constater la présence des éosinophiles au niveau des zones de nécrose cancéreuse et pour illustrer ce fait, nous voulons citer une observation de KAPPIS (29). Il s'agit d'une tumeur primitive du poumon, avec nombreuses métastases, qui montre à la coupe que partout où le tissu tumoral est bien con-

servé, on ne retrouve pas de cellules éosinophiles. Il n'en est pas de même au niveau des parties nécrotiques, on voit ici beaucoup de leucocytes qui sont constitués dans la majeure partie par des éosinophiles. Là où la tumeur n'est plus colorable, au niveau des zones nécrotiques, on voit encore le reste des granulations éosinophiles qui, étant la partie la plus résistante des leucocytes éosinophiles, sont encore reconnaissables dans le détritüs commun. De cette observation, Kappis conclut qu'on est en droit d'admettre que, dans les parties tumorales nécrotiques, certains corps se forment, qui exercent sur les leucocytes éosinophiles une influence chimiotactique positive.

Ce rapport de l'éosinophilie locale avec la nécrose a été entrevu par EHRLICH et LAZARUS (17) qui voient dans la destruction épithéliale la cause principale de l'histoéosinophilie. SCHOTLANDER et KERMANER (57) attribuent l'éosinophilie locale du cancer de l'utérus à la présence de nécrose dans le tissu cancéreux ; dans les petits cancers du col de l'utérus qui ne présentent pas de nécroses, on ne peut pas mettre en évidence des éosinophiles, quoique ces cancers soient très exposés à l'ulcération et l'infection. La même opinion est soutenue récemment par JIMENEZ ASSUA (3) qui croit que l'éosinophilie locale reste en rapport avec l'apparition des albumines hétérogènes. Ceci correspond aux idées de SCHLECHT (54) pour lequel l'éosinophilie locale est toujours liée à une histolyse qui, par suite de la destruction des protéines, met en liberté des corps, de nature encore protéinique, qui

sensibilisent l'organisme et provoquent l'apparition des éosinophiles à l'endroit de leur libération, *in loco morbi*. BESANÇON et LABBÉ (8) dans la diphtérie expérimentale localisent les cellules éosinophiles dans les parties nécrotiques des ganglions lymphatiques correspondants.

FISCHER (21) retrouve, au contraire, les cellules éosinophiles surtout dans les parties périphériques des tumeurs présentant des foyers de nécrose et au niveau de la zone de réaction péritumorale; beaucoup plus rarement dans les parties nécrotiques et kératosiques, au niveau desquelles, comme nous l'avons déjà noté, ce sont surtout les leucocytes neutrophiles qu'il rencontre ; mais malgré cette topographie, en se basant seulement sur la présence des foyers de nécroses, il conclut que l'éosinophilie locale est due à des substances provenant de la destruction tissulaire, car, comme il résulte de l'examen de son matériel, dans tous les cas où on remarquait la présence des éosinophiles on a pu mettre en évidence, et ceci sans exception, des foyers de nécroses, et, dans les cas où il n'y avait pas d'éosinophiles, il n'y avait pas de nécrose tissulaire non plus. (Cette affirmation est, d'après nous, trop absolue et trop exclusive.)

Pour FISCHER, l'éosinophilie locale dépend de l'influence chimique spécifique qu'exerce la tumeur sur le tissu de voisinage ; cette influence dépend non seulement de la présence des foyers de nécrose, mais aussi de la nature histologique de la tumeur; et ceci nous explique, d'après cet auteur, pourquoi, dans certains cancers (épithélioma pavimenteux de l'utérus

par exemple), l'éosinophilie locale serait plus fréquente que dans d'autres. Cette influence chimique spécifique qu'exerce la tumeur n'est pas autre chose que la chimiotaxie — action tropique qu'exerce le tissu cancéreux vis-à-vis des éosinophiles, ceci au moyen des substances provenant des nécroses.

Il serait maintenant très intéressant de savoir quelle est la nature de ces corps qui exercent cette chimiotaxie positive vis-à-vis des éosinophiles.

1) Pour revenir à la théorie infectieuse, la première idée qui vient à l'esprit en examinant les observations de Nösske, Oehler, Ménétrier, c'est qu'il s'agit d'une influence exercée par les bactéries ; mais le processus ne serait pas provoqué directement par les bactéries, comme le veut Nösske, car dans ce cas on aurait plutôt une réaction neutrophile, comme cela se voit dans une réaction inflammatoire quelconque, quelles que soient son origine et sa nature ; on peut citer le fait suivant contre cette hypothèse qu'au cours des septicémies les éosinophiles disparaissent du sang et n'apparaissent qu'à la convalescence. Si le processus n'est pas provoqué directement par les bactéries, on peut l'interpréter comme une réaction à la destruction des bactéries, une endolysine serait alors libérée et c'est celle-ci qui exercerait une force attractive vis-à-vis des éosinophiles.

Contre cette conception on peut citer des arguments que nous avons exposés, à propos de la théorie infectieuse de l'histoéosinophilie. Ce processus peut parfois intervenir, mais dans la majorité des cas, et surtout dans les cancers non ulcérés, il n'entre pas en

ligne de compte ; l'éosinophilie locale n'est pas due dans ces cas à une destruction bactérienne et une libération de toxines éosinotaxiques ; d'autres processus interviennent alors.

2) C'est la destruction tissulaire et la nécrose du tissu cancéreux qui interviennent, d'après les auteurs que nous avons cités plus haut, dans l'apparition locale des éosinophilies. Les corps qui sont alors libérés sont de nature protéique, ce sont des corps nucléiniques, xanthiques et puriques provenant de la destruction plasmatique et nucléaire. Ces substances attirent les éosinophiles qui ont, d'après Fischer, la propriété de les neutraliser et de favoriser leur disparition ; et AUDIBERT (1) dit « l'éosinophilie interviendrait pour effacer du chimisme sanguin tout ce qui trouble encore sa composition normale (éosinophilie hématique) ou peut la troubler (éosinophilie locale) », (p. 297), — « ils témoignent d'une intoxication atténuée c'est vrai, mais ils participent efficacement dans tous les cas à la restauration de la santé et à un juste retour à l'état physiologique ». (p. 298).

Mais même sans assister à une destruction tissulaire qui libère des protéines, nous pouvons voir l'éosinophilie locale, en dehors du cancer, dans de très nombreux états physiologiques et pathologiques. Il ne faut pas en effet, pour voir apparaître une telle réaction, des conditions pathologiques. On sait qu'au niveau de la muqueuse intestinale on peut rencontrer, même à l'état normal, une éosinophilie ; celle-ci est produite, comme on l'admet actuellement, par la résorption des substances protéiques de l'alimentation.

L'éosinophilie se voit toujours après l'introduction parentérale de substances protéiques étrangères. Elle apparaît déjà après la première injection et est un signe caractéristique du cortège symptomatique du choc protéinique. SCHLECHT (54) remarque l'éosinophilie dans le choc consécutif à l'injection de sérum diphtérique. Ce n'est pas seulement une éosinophilie générale ; on peut voir aussi une éosinophilie locale à l'endroit même d'introduction des substances protéiques étrangères et c'est ainsi que Stschtastnyi (58) dans une série d'expériences qu'il a faites dans un tout autre but et que nous discuterons ultérieurement, trouve une éosinophilie péritonéale, après l'injection de sang ou de sérum étranger, dans le péritoine du cobaye.

Cette éosinophilie devient beaucoup plus apparente, si on a le soin de répéter les injections ; ceci a été démontré d'une façon méthodique chez l'animal au moyen des substances protéiques étrangères, par Schlecht, qui trouve l'éosinophilie à son maximum après la 5^e ou 6^e injection ; or cette date correspond au maximum de la maladie du sérum. A l'apparition de l'éosinophilie se rapportent d'autres signes caractéristiques du choc anaphylactique. Au cours du choc anaphylactique chez l'homme, on voit aussi une éosinophilie sanguine.

Ce n'est pas seulement dans le choc anaphylactique fruste, mais aussi dans les nombreux états morbides, dont la nature anaphylactique est aujourd'hui bien démontrée, qu'on peut rencontrer l'éosinophilie. Dans ce groupe de maladies on fait rentrer l'asthme, le

rhume des foin, certaines dermatoses et certaines affections intestinales (comme la colite muco-membraneuse), enfin certaines parasitoses (ecchinococcose particulièrement). Ces états morbides (sauf le parasitisme) ont été décrits autrefois sous le nom d'arthritisme, trouble constitutionnel ; leur nature anaphylactique est aujourd'hui bien démontrée, c'est pourquoi il n'est pas rare d'y rencontrer une éosinophilie générale et même locale (éosinophilie des crachats de l'asthme, des matières fécales de la colite muco-membraneuse) ; ils ont reçu, du reste, le nom de diathèse éosinophile. Pour le parasitisme, l'éosinophilie est due à la sensibilisation de l'organisme par la toxine provenant du parasite.

Certaines substances enfin, neurotropes et plus particulièrement vagotropes (pilocarpine, p. ex.), ont la propriété de produire une éosinophilie, ceci n'a rien d'étonnant, on sait le rôle que joue le vague dans le déclenchement du choc anaphylactique.

Ces notions très intéressantes de pathologie expérimentale demanderaient peut-être un exposé plus complet que celui que nous leur donnons, mais étant donné qu'elles ne touchent que de loin le sujet de notre thèse, nous nous bornerons à une simple énumération des faits, énumération suffisante, croyons-nous, à leur compréhension. La résorption donc, des substances protéïques, qu'elles proviennent de foyers de nécrose cancéreuse, ou qu'elles soient accidentellement introduites dans l'organisme, produit une éosinophilie sanguine et locale, et SCHWARZ (60) dit à propos de l'éosinophilie et de l'anaphylaxie que la des-

truction des albuminoïdes et l'éosinophilie restent intimement liées, et qu'il est possible que les éosinophiles jouent un rôle au moyen de leurs oxydases et des ferments protéiques qu'ils transportent : « die wesentliche Bedeutung aller dieser Erfahrungen liegt aber darin, dass α -Zellen und Eiweissabbau in enger Wechselbeziehung stehen, dass möglicherweise den α -Zellen eine besondere funktionnelle Rolle dabei zukomme, vielleicht durch ihre Oxydasen oder als Träger dieser speziellen Eiweissferments » (p. 439).

Mais cette théorie, qui attribue la présence des éosinophiles dans le tissu cancéreux à la présence de nécroses et de foyers de destruction tissulaire, n'est pas exempte d'objections :

1) L'éosinophilie locale ne se voit pas au voisinage des foyers de nécrose cancéreuse, mais dans les parties bien vivaces.

FELDBAUCH (18) dit, comme nous l'avons déjà remarqué, que l'éosinophilie locale est d'autant plus forte et plus intense que la tumeur est plus jeune et contient moins de nécrose, au contact même de ces foyers de nécrose on la voit regresser. Il voit les éosinophiles surtout dans les parties périphériques de la tumeur, jamais au centre, au voisinage de la nécrose (tout comme FISCHER (21) qui, malgré ce fait, leur attribue une origine nécrotique).

Récemment SCHOCH (56) nie le rapport entre les nécroses et la présence des éosinophiles, il trouve les éosinophiles dans les parties conservées.

2) On rencontre une éosinophilie locale sans constater de zones de nécrose ; mais nous savons que

même en faisant un grand nombre de coupes, on peut passer à côté d'une zone de nécrose.

3) On peut constater des zones, même assez étendues, de nécrose, sans constater, ipso facto, une éosinophilie locale.

Ainsi donc cette théorie ne peut s'appliquer qu'à un certain nombre de cas, notamment à ceux dans lesquels on constate une éosinophilie centrale en même temps que des foyers de nécrose.

CHAPITRE VI

THÉORIE

DE L'ORIGINE PHAGOCYTAIRE LOCALE

Déjà depuis longtemps on a proposé une théorie qui expliquerait la formation des granulations éosinophiles par la phagocytose du pigment sanguin par les leucocytes neutrophiles, au niveau des foyers hémorragiques. **POUCHET** (45) a décrit dans le sang de triton des « leucocytoses à grosses granulations de substance hémoglobinique » ; il raisonnait ainsi : au point de vue de la coloration, il n'existe pas de différence bien marquée entre l'hémoglobine et les corpuscules réfringents du leucocyte éosinophile : donc ces deux substances doivent être assimilées ; **HAYEM** (26) pensait, lui aussi, à un rapport entre les granulations éosinophiles et l'hémoglobine, parce que la constitution de ces granulations se rapproche de celle du pigment sanguin. De même **KLEIN** (30), qui trouve beaucoup d'éosinophiles dans les exsudats pleuraux hémorragiques, et d'autres ont pensé que les granulations éosinophiles sont constituées par du pigment sanguin, opinion fausse car, si les granula-

tions sont constituées par un protide ferrique, celui-ci est loin d'être le pigment sanguin.

Il est bon de donner ici, avant que nous discutions la théorie hématique des granulations éosinophiles, un aperçu général sur la constitution chimique des granulations éosinophiles ; les données que nous allons citer sont empruntées à AUDIBERT (1) et PRZEWSKI (46).

Les premiers auteurs (Virchow) ont pensé que les granulations éosinophiles, étant donné leur aspect brillant et jaunâtre, à l'état frais, sont constituées par de la *graisse* ; c'est inexact, car :

1) les granulations résistent à l'action des solvants des graisses tels que l'éther, l'alcool, xylol, le chloroforme, etc.

2) l'acide osmique ne les colore pas en noir.

3) les granulations se colorent bien par les couleurs acides d'aniline (éosine, fuchsine) qui ne colorent pas la graisse.

Il est facile de mettre en évidence que ces granulations ne sont pas non plus constituées par du *glycogène*, car elles sont insolubles dans l'eau et ne se colorent pas en brun par l'iode.

Par exclusion, nous arrivons à considérer les granulations éosinophiles comme des *corps albuminoïdes* ; leur comportement vis-à-vis des acides et alcalis est absolument identique à celui des protéines ; la réaction de Milon leur donne une coloration rouge, la réaction xanthoprotéique est souvent positive. Elles se coagulent par la chaleur, l'alcool, le formol, les sels métalliques. Les réactions du fer sont positives,

— il s'agit donc d'une protide ferrique, mais qui d'après PRZEWSKI (46) n'est pas identique à celle de l'hémoglobine — (absence de la réaction de Teichmann). Le fer n'entre-t-il pas du reste dans la constitution d'une foule de composés qui n'ont avec celle-ci aucun rapport ?

Voyons maintenant quels sont les arguments pour la théorie suivant laquelle les éosinophiles tissulaires ne seraient que des leucocytes ayant phagocyté du pigment sanguin : Les défenseurs de cette théorie se basent sur les faits suivants :

1) Le protoplasme de ces cellules ne présente point de grosses boules éosinophiles, mais est régulièrement coloré en rouge par l'éosine, ce qui prouverait une activité phagocytaire.

2) Au voisinage de ces éléments, on observe très souvent des foyers hémorragiques.

3) L'origine hématique des granulations éosinophiles résultant de l'absorption éventuelle des globules rouges, phagocytés à l'état de fragments granuleux ou transformés en grains à l'intérieur de ces phagocytes, serait prouvé par une affinité de ces granulations pour l'éosine, identique à celle des hématies.

4) Cette origine serait prouvée encore par la démonstration expérimentale de destruction globulaire et de phagocytose du détritus hématique par les leucocytes ; à ce propos, nous voulons apporter ici les observations de STSCHASTNYI (58) qui cite les expériences de Hardy, Stossano et Carles, de Tarasewitsch et d'autres qui après avoir fait une injection de sang dans le péritoine du cobaye, ont remarqué l'appari-

tion des granulations acidophiles dans les leucocytes de l'exsudat péritonéal. Cet auteur nous cite encore la théorie de Thomas Levis, suivant laquelle les érythrocytes sont détruits dans la rate : les granulations éosinophiles se forment de leurs détritits qui sont repris par les leucocytes. En reprenant les expériences des auteurs cités plus haut, Stschastnyi injecte dans le péritoine du cobaye, des érythrocytes en solution saline à 9 % chauffée à 37°. Il prélève l'exsudat au moyen d'une pipette spéciale et l'examine soit à l'état frais, soit fixé et coloré ; il fait encore la numération des éosinophiles dans cet exsudat, ceci au moyen de la méthode de Zappert (on aspire dans l'aspirateur de Potain l'exsudat jusqu'au trait 0,5, et ensuite jusqu'au trait 1,0 la solution colorante à base d'éosine ; après avoir bien mélangé les liquides, on fait la numération sur une chambre graduée). Stschastnyi injecte dans la première série d'expérience des érythrocytes nucléés (oie) : le nombre des éosinophiles s'éleva immédiatement en même temps qu'il constata des figures de phagocytose contemporaines du processus de destruction des hématies qui disparaissent après 48 heures. Cette augmentation des éosinophiles devient plus importante si on répète les injections d'hématies. Généralement on assiste alors à une augmentation de 50-86 % des éosinophiles dans l'exsudat. L'auteur a repris les expériences avec les érythrocytes non nucléés (chat, chien), avec les érythrocytes de même espèce, et avec les sérums hémolytiques — les résultats étaient identiques : l'injection des érythrocytes nucléés ou non, dans le péritoine du co-

baye, provoque une éosinophilie locale (péritonéale) et même sanguine, apparente surtout après plusieurs injections.

Citons ici, entre parenthèses, l'hypothèse de Kostchetskow (31) qui explique l'éosinophilie de la scarlatine par une action hémolytique du streptocoque de la scarlatine, car partout où il y a une hémolyse et destruction des érythrocytes, il y a formation d'éosinophiles. L'éosinophilie du parasitisme et du cancer relèverait des mêmes causes et FEDEROWICZ (19) en se basant sur les expériences de Stschastnyi, croit que les hémolysines du cancer peuvent provoquer une éosinophilie locale et même, en se répandant dans l'organisme, une éosinophilie sanguine.

Il n'est pas difficile de trouver des objections à ces divers arguments :

ad 1) La présence des éléments à protoplasme uniformément coloré par l'éosine est un fait très rare, qui pourrait être bien considéré d'ailleurs comme dû à une fusion des granulations (comme le pense notre Maître M. le Professeur Hoche) plutôt qu'à la phagocytose du pigment sanguin ; ce n'est donc pas un argument que de se baser sur la coloration uniformément rouge du protoplasme. Dans la généralité des cas, nous avons constaté des granulations typiques régulières (voir morphol.). (On comprendrait mal par conséquent comment des fragments globulaires, absorbés pour être détruits, se présenteraient toujours sous le même aspect de corps arrondis, pourquoi cette forme géométrique constante, au lieu des formes de passage, indice des séries de transformations aboutis-

sant à la dissolution complète de l'hémoglobine dans le protoplasme. Car les granulations éosinophiles sont trop régulièrement réparties pour pouvoir être considérées comme un produit de destruction. A l'idée de destruction est liée l'image d'irrégularité.)

ad 2) La présence des foyers hémorragiques n'a rien d'extraordinaire et surtout dans les cancers ulcérés ; c'est un processus banal que de voir des hémorragies apparaître dans un tissu modifié dans ce sens. Mais il n'est pas rare de voir une éosinophilie locale, même très intense sans pouvoir constater en aucune manière, d'hémorragie, de même que de voir des foyers hémorragiques sans constater d'histéosinophilie ; et ZIEGLER (76) dit : « Die Entstehung eosinophiler Granule aus zerfallenen Erythrocyten ist schon deshalb unwahrscheinlich, weil Austritt und Zerfall von Erythrocyten nur selten Vorkommnisse sind, gerade bei hochgradiger lokaler Eosinophilie meist fehlen », p. 163.

ad 3) Le rapprochement entre l'hémoglobine et la granulation éosinophile basé sur le fait que ces deux substances possèdent les mêmes propriétés tinctoriales est un argument insuffisant ; la coloration avec les colorants acides d'aniline est semblable mais non identique, l'élection pour l'éosine n'est pas identique et comparable pour les deux corps : les granulations se colorant d'une façon sensiblement plus intense que l'hémoglobine.

ad 4) La présence des éosinophiles dans l'exsudat péritonéal du cobaye après l'injection d'hématies ou de sérum hémolytique (donc de substances protéïques)

n'est pas due, comme le pense Stschastnyi à une phagocytose des détritits globulaires, mais résulte d'un fait bien connu en pathologie générale, — et que nous avons déjà développé ailleurs, — qui est le choc protéique et l'anaphylaxie ; du reste, Stschastnyi remarque lui-même que l'éosinophilie locale et générale augmente dans des proportions plus considérables si on a le soin de répéter les injections. L'augmentation du nombre des éosinophiles n'est pas due à l'absorption directe du pigment sanguin, c'est bien un fait secondaire à la sensibilisation de l'organisme.

D'autres objections peuvent encore être soulevées :

1) On rencontre une éosinophilie locale chez les Invertébrés ne possédant pas d'hémoglobine (Jolly [28]).

2) PRZEWOSKI (46) a cherché à obtenir aux dépens des granulations éosinophiles des cristaux de Teichmann. Etant donné que normalement les leucocytes éosinophiles s'accompagnent généralement d'hématies, que ce soit dans le sang ou dans les organes hématopoïétiques (moelle osseuse), on conçoit que ces organes ne peuvent pas être employés pour ces expériences. Aussi Przewoski a employé le pus gonorrhéique, qui contient souvent de très nombreux éosinophiles, sans contenir toutefois d'érythrocytes (il s'en assurait au microscope) ; sur une trentaine de réactions il n'a obtenu que dans trois cas des cristaux de Teichmann très petits et très rares. Ce résultat ne doit pas être considéré comme un résultat positif, les trois cas où on a constaté des cristaux de Teichmann sont dus probablement à un contrôle insuffisant et à la

présence d'hématies. Ces expériences nous prouvent que les granulations éosinophiles ne sont pas constituées par du pigment sanguin.

3) On devrait retrouver une éosinophilie locale dans la rate, le foie, où il y a, déjà à l'état normal, une destruction des globules rouges, or on ne les retrouve ici pour ainsi dire jamais.

4) Les propriétés chimiques de l'hémoglobine ne sont pas celles de la granulation α : la première se dissolvant dans l'eau, la glycérine, l'acide acétique, la seconde résistant à l'action de ces agents. (Procédant par exemple à la numération des leucocytes, on dissout l'hémoglobine et les hématies dans l'eau acétifiée, or nous savons très bien que les leucocytes éosinophiles résistent très bien à cette opération.)

En somme, en se basant sur ces faits et considérant cette argumentation comme suffisante, nous croyons qu'il n'y a pas lieu de considérer les éosinophiles tissulaires comme des leucocytes ayant phagocité du pigment sanguin.

— On considère actuellement, depuis Ehrlich, les granulations éosinophiles comme un produit d'une fonction spécifique de la cellule, qui aurait bien un pouvoir de synthèse ; les granulations α seraient un produit de sécrétion de la cellule dans laquelle elles se trouvent. L'origine de ces leucocytes éosinophiles est dans la moelle osseuse, au niveau de laquelle on assiste à une maturation des myélocytes éosinophiles mononucléaires, qui donnent des leucocytes éosinophiles polynucléaires qui passent dans le sang. L'augmentation du nombre des éosinophiles dans le sang

ou dans les tissus est expliquée, dans cet ordre d'idées, non par la présence d'hémolysines ou de foyers hémorragiques qui libéreraient l'hémoglobine servant à la fabrication des granulations α , mais par l'apparition de substances chimiques spécifiques qui attireraient les éosinophiles du sang ou des organes hématopoïétiques, par suite d'une éosinotaxie positive; supposons que ces corps agissent exclusivement sur les éosinophiles du sang, sans provoquer une exagération du travail de la moelle — nous aurons une émigration par diapédèse des éosinophiles du sang et leur accumulation à l'endroit du chimiotropisme positif mais sans que la moelle osseuse s'hyperplasia. Voilà une histéosinophilie sans éosinophilémie. L'apparition simultanée de l'éosinophilie locale et générale est expliquée par une généralisation du produit provoquant cette chimiotaxie et qui excite cette fois la moelle osseuse. Nous avons vu dans deux cas cette coexistence de l'éosinophilie sanguine avec l'histéosinophilie dans le stroma du cancer.

A côté de la théorie de l'origine des éosinophilies par suite de la phagocytose du pigment sanguin, nous avons encore deux théories intéressantes de l'origine locale de ces éléments : la première, c'est la *théorie de métaplasie myéloïde extramédullaire*, la seconde, c'est la *théorie d'évolution amyéloïde*.

Sous le nom de métaplasie myéloïde extramédullaire on comprend le développement du tissu myéloïde à l'endroit où il n'existe pas normalement, aux dépens, soit des éléments myéloïdes venant de leur lieu d'origine normale et déposés ici secondairement

(il s'agirait dans ce cas plutôt d'une hyperplasie myéloïde extramédullaire, d'une colonisation secondaire que d'une véritable métaplasie), soit de certains éléments du tissu où ils se trouvent alors (éléments mésenchymateux quelconques). Nous ne croyons pas que cette théorie puisse être appliquée à l'histoéosinophilie du cancer : tout d'abord nous n'avons jamais pu mettre en évidence dans le stroma du cancer, d'autres cellules du tissu myéloïde que les éosinophiles ; nous n'avons jamais vu ni myéloblastes, ni myélocytes, ni globules rouges nucléés, etc. Ensuite nous n'avons jamais vu de mitoses, ce qui prouverait leur activité d'évolution, du reste la morphologie de ces éléments éosinophiles est toujours identique à celle d'un éosinophile adulte à l'exception peut-être de ces formes allongées que ces cellules prennent bien secondairement par suite d'un manque de place, comme nous l'avons déjà remarqué.

La deuxième théorie, d'évolution lymphocytaire, amyéloïde ou directe, a été soutenue par WIDAL et FAURE-BEAULIEU (73) conformément aux idées formulées par Dominici. Dominici (cité par Widal) a montré que l'histogénèse des polynucléaires granuleux, éléments myéloïdes, ne se fait pas exclusivement suivant le processus dont la moelle osseuse est normalement le siège. Ici, l'élément souche des polynucléaires granuleux est représenté par le myéloblaste non granuleux, qui passe au stade du myélocyte granuleux dont le protoplasme contient déjà des granulations neutrophiles, éosinophiles ou basophiles, et dont le noyau est arrondi. Pour se transformer en polynu-

cléaire neutro, éosino ou basophile, un seul pas reste à faire, c'est la transformation du noyau unilobé et multilobé, ce qui se fait par pédiculisation.

A côté de ce processus ordinaire de la formation des polynucléaires aux dépens de la cellule germinative de la moelle osseuse, en passant par le stade intermédiaire de myélocyte, il y a un processus, suivant lequel les polynucléaires granuleux peuvent prendre naissance par un mode différent, sans passer par le stade transitoire de myélocyte. Ils se forment alors par la transformation directe, soit des cellules germinales, soit des lymphocytes qui en dérivent.

Cette métamorphose abrégée, cette transformation du lymphocyte en polynucléaire granuleux se fait par modification du protoplasma et du noyau. « Le corps cellulaire augmente d'étendue et élabore, d'abord dans une zone restreinte, puis dans toute sa masse des granulations. En même temps le noyau d'unique et arrondi qu'il était devient lobé, soit par un mécanisme de la segmentation, en s'allongeant et en s'étranglant à son milieu, soit par lobulation proprement dite en émettant des prolongements qui croissent et se pédiculisent. Généralement les polynucléaires granuleux ainsi formés diffèrent de ceux qui naissent dans le tissu myéloïde par évolution des myélocytes, en ce que le noyau est à deux lobes seulement » (Widal-Faure-Beaulieu, Soc. Med. des Hôpitaux 13-7-1906).

WIDAL et FAURE-BEAULIEU (*loc. cit.*) en étudiant l'éosinophilie locale dans l'exsudat pleural trouvent en effet, à côté des éosinophiles typiques ressemblant

à ceux du sang, des éosinophiles à noyau bilobé contracté, se colorant très fortement par l'hématine comme le noyau des lymphocytes ; la grosseur de ce noyau correspond à celle des noyaux des lymphocytes. Ces auteurs affirment que ce ne sont pas des myélocytes, étant donné que leur noyau est plus large, plus étalé et plus coloré que celui des myélocytes. En se basant sur ces faits, ils admettent que l'éosinophilie locale est due à la transformation directe, amyéloïde, du lymphocyte en éosinophile. GRIFFON et ABRAMI (24) qui décrivent une éosinophilie locale dans le liquide d'érythème bulleux, admettent aussi cette hypothèse du tissu lymphoïde matrice, non seulement des mononucléaires non granuleux, mais aussi de tissu myéloïde.

La théorie de Dominici, vivement combattue n'est plus admise à l'heure actuelle ; personnellement n'ayant jamais pu constater ces formes lymphoïdes dans le stroma du cancer, nous ne croyons pas à cette évolution lymphocytaire directe, au moins dans l'éosinophilie locale du cancer. Nous resterons attachés à l'opinion classique de l'évolution myéloïde et nous croyons qu'il n'y a pas lieu d'admettre une génèse locale des éosinophiles. Ces éléments nés dans la moelle osseuse n'apparaissent dans les tissus que par suite de diapédèse, obéissant ainsi à des incitations éosinotropiques. Le fait que ces éléments possèdent bien la morphologie des éosinophiles sanguins, le fait qu'on les voit autour des vaisseaux dilatés, dans leurs parois et même dans leur lumière, le fait enfin qu'on voit encore ici d'autres éléments migrants comme

les leucocytes neutrophiles — tout ceci prouve bien qu'il s'agit ici de diapédèse, qu'on se trouve en présence d'éléments émigrés du sang. AUDIBERT (1) décrivant les deux propriétés fondamentales des leucocytes éosinophiles : le mouvement et la diapédèse, dit à propos de cette dernière : « ce fait acquiert une grande importance, car il réfute à lui seul toute la théorie de la formation *in situ* des éosinophiles dans les tissus », p. 54. Ainsi donc, dans « l'éosinophilie locale » nous avons à faire à des leucocytes émigrés du sang ; la dénomination qu'on a donnée à l'apparition locale des éosinophiles : « éosinophilie locale » est donc assez inopportune, car sous ce terme on pourrait bien croire qu'il s'agit des éosinophiles nés sur place, aux dépens d'un élément conjonctif quelconque, ce qui serait faux, car nous considérons les éosinophiles tissulaires comme des éosinophiles du sang émigrés dans les tissus, — on devrait parler plutôt de « l'apparition locale des éosinophiles ». Cette restriction faite, nous continuerons, par tradition, à employer le terme d'éosinophilie locale.

CHAPITRE VII

THÉORIE DE L'ACTION OXYDANTE DES ÉOSINOPHILES DANS LE MÉTABOLISME DU CANCER

Considérant les éosinophiles du stroma cancéreux, comme des leucocytes du sang apparaissant dans le tissu à la suite d'une chimotaxie, nous avons déjà vu que ce ne sont ni des toxines microbiennes, ni des substances provenant de la nécrose du tissu cancéreux qui exercent cette éosinotaxie ; pour qu'il y ait éosinophilie locale, la destruction tissulaire et l'infection ne sont pas nécessaires ; nous nous attachons à démontrer ici, que ce sont les corps normalement élaborés par la tumeur et provenant de son métabolisme qui ont cette propriété d'attirer les éosinophiles du sang ; une fois apparus dans le tissu cancéreux, ces derniers interviennent à leur tour dans le métabolisme de celui-ci, par leurs propriétés oxydantes, en oxydant l'acide lactique formé. Nous savons en effet, grâce aux travaux de Warburg, qu'au cours du métabolisme du cancer, qui est en partie anaérobie, il y a une production d'acide lactique, ce qui

est le signe d'une utilisation incomplète des hydrates de carbone.

L'éosinophilie locale serait l'expression du métabolisme de la tumeur et de la présence d'acide lactique qui attire, comme nous le démontrerons, les éosinophiles du sang par suite d'une éosinotaxie positive.

Nous croyons utile de donner ici un court résumé des travaux de WARBURG (70) sur le métabolisme de la cellule cancéreuse, ceci, pour une meilleure compréhension des faits que nous citerons ultérieurement.

En examinant divers œufs, au moment de la fécondation, Warburg a trouvé une augmentation brusque de la consommation d'oxygène, une augmentation de la respiration, qui fournit en somme à l'œuf de l'énergie pour son développement, au moment où il passe du stade de repos au stade de division. On pourrait *a priori* s'attendre à trouver le même phénomène, c'est-à-dire une augmentation de l'absorption d'oxygène, pendant le passage d'un épithélium de l'état de repos vers celui de cancer.

Mais si on fait cette expérience, en plaçant une coupe de sarcome de Flexner-Jobling du rat (trouvé par ces auteurs en 1906 et maintenu depuis par transplantation) dans la solution de Ringer, on ne constate pas d'augmentation notable de la respiration, — le métabolisme de la tumeur en présence d'oxygène n'est pas plus grand que celui de l'épithélium au repos.

Telle est l'expérience fondamentale qui est à la base des recherches importantes de Warburg, recherches qui lui ont valu le prix Nobel 1931.

En effet, à côté de la respiration oxygénée, la cellule cancéreuse possède une vie en anaérobiose, dans laquelle elle dissocie, clive le sucre en deux molécules d'acide lactique et c'est cette réaction qui fournit de l'énergie à la tumeur.

La réaction acide des tumeurs n'est pas connue depuis longtemps. Les travaux récents de HARDE-DANYSZ (25) montrent que la réaction du tissu cancéreux est acide et correspond à un $\text{pH} = 6$. PAYTON-ROUS (44) conclut de ses observations que les organes et les tissus les plus actifs sont précisément ceux qui présentent une réaction acide. En 1910, FULCI (22), anatomopathologiste italien, a mis en évidence qu'une telle réaction du tissu cancéreux est due à la présence d'acide lactique ; si les résultats de ses recherches paraissent douteux, car dans la majorité des cas il a employé un matériel cadavérique, néanmoins il a le mérite d'avoir mis en évidence un fait auquel on a donné dans la suite une grande signification biologique. Après Fulci, TADASSU SAIKI (65) trouve une quantité abondante d'acide lactique dans les cas d'adéno-cancer de l'estomac, cette quantité est double de celle des tissus normaux, de plus l'acide lactique que l'on constate dans le contenu de l'estomac cancéreux, provient, non seulement des fermentations anormales, mais, d'après Saiki, de la cellule néoplasique elle-même. BRAUNSTEIN (12) a montré la glycolyse tumorale, en mettant le tissu tumoral dans une solution de glycose à 1 %, et en analysant le taux du sucre avant et après l'expérience. Après 24 heures on a une diminution du taux de sucre de 30-40 %. Les

expériences de contrôle sur des tissus normaux sont restées négatives. Plus récemment et avec une technique très précise, WARBURG et ses Collaborateurs ont montré comment l'acide lactique est produit par suite de l'utilisation incomplète du glucose par la cellule cancéreuse en anaérobiose. Voilà un court historique de la question.

Comme nous l'avons déjà remarqué, il y a lieu de distinguer pour les tumeurs, une glycolyse en anaérobiose et une glycolyse en aérobie :

1) La *glycolyse en anaérobiose* : si nous portons une coupe de cancer de Flexner Jobling dans une solution de Ringer glycosée en l'absence d'oxygène, la molécule de sucre est scindée en deux molécules d'acide lactique d'après la formule :



Cette réaction constitue la glycolyse. La quantité d'acide ainsi formée est très grande. Le tissu cancéreux forme par heure 10-12 % de son poids d'acide lactique. Cette action glycolytique de la tumeur est 124 fois plus grande que celle du sang et 70 fois plus grande que celle du tissu normal. Le tissu du carcinome forme 200 fois autant d'acide lactique qu'un muscle de grenouille au repos, et 8 fois autant d'acide lactique qu'un muscle de grenouille travaillant à la limite de ses capacités.

Pour doser cet acide on emploie des *méthodes directes* (avec le rouge neutre comme indicateur et la réaction d'Hapkin-Fletscher pour l'acide lactique) et

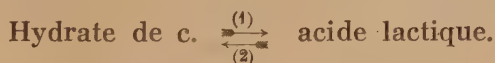
des *méthodes indirectes* dans lesquelles on mesure la quantité de CO_2 expulsé des bicarbonates de la solution de Ringer par l'acide lactique formé (quantité équivalente).

La quantité de chaleur dégagée par cette réaction anaérobie et la rapidité avec laquelle elle a lieu nous prouvent que *l'énergie* développée par la cellule cancéreuse est bien fournie par cette réaction, que ce n'est pas une énergie d'oxydation, mais une énergie de scission, de fermentation anaérobie. La scission d'un gramme de glycose en acide lactique libère 130 calories. Le fait que la cellule cancéreuse use réellement l'énergie libérée par la glycolyse, peut être mis en évidence par l'expérience suivante : Plaçons des coupes de tumeur dans une solution de Ringer, à la température du corps et maintenons-les 24 heures durant dans l'azote. Si la solution de Ringer contient du sucre, les coupes conservent intacte leur activité vitale et engendrent après transplantation des tumeurs, avec un rendement égal à celui des tissus frais. Si la solution de Ringer ne contient pas de glucose, les coupes ne peuvent plus être transplantées avec succès. La cellule cancéreuse est donc capable de vivre sans oxygène, aux dépens de la fermentation du sucre ; l'action glycolytique de cette cellule se conserve très longtemps dans une solution de Ringer glucosée et maintenue à 37° . Après trois jours, la cellule cancéreuse a encore son pouvoir glycolytique entier, de même qu'elle conserve la susceptibilité d'être transplantée. Cette glycolyse dépend de la réaction du milieu : elle augmente avec le pH (au voisinage

du $\text{pH} = 6$ elle disparaît) et avec la concentration en glycose.

2) *Glycolyse en aérobiose* : La glycolyse en aérobiose est plus compliquée, car au dédoublement du sucre s'ajoute l'oxydation du sucre, autrement dit la respiration. Si on met une cellule, qui en anaérobiose scinde le sucre, dans l'oxygène, on observe alors une respiration qui diminue le processus de scission et peut même faire disparaître complètement l'acide lactique (ce qui ne se voit jamais dans les tumeurs, comme nous le verrons plus loin). Le rapport : acide lactique, disparu/respiration est le *quotient de Meyerhof*.

On sait depuis Pasteur, que la vie est possible sans oxygène. Pasteur remarqua que certains organismes inférieurs, en l'absence d'oxygène, vivent aux dépens de processus de fermentation et qu'il existe une relation entre les phénomènes d'oxydation et ceux de fermentation dans la cellule ; si nous plaçons une cellule qui fait fermenter du sucre en anaérobiose dans l'oxygène, la respiration qui s'établit a pour effet de diminuer la fermentation, et même de la faire disparaître. D'après Meyerhof, qui a montré pour le muscle, de quelle façon la respiration agit sur le métabolisme de fermentation, il existe dans le muscle un cycle tel que :



Ce phénomène découvert par Meyerhof fut nommé par Warburg : réaction de Pasteur, et par les auteurs français : réaction de Meyerhof-Pasteur, heureuse

manifestation du caractère international de la science (Gautrelet).

La réaction (1), la scission de l'hydrate de carbone en acide lactique, qui se passe en anaérobiose, est une réaction exothermique et spontanée. La réaction (2), la reconstruction de l'hydrate de carbone aux dépens de l'acide lactique, demande un apport d'énergie et ne se produit qu'en présence d'oxygène, la respiration fournissant l'énergie nécessaire. La vitesse de la réaction (2) dépend de l'importance de la respiration : une respiration de petite intensité ne peut faire disparaître que de petites quantités d'acide lactique ; entre les deux grandeurs existe un rapport (ce que nous avons déjà mentionné) ; en général, une molécule d'oxygène consommée fait disparaître une à deux molécules d'acide lactique. Si la vitesse de scission, de fermentation est grande et la respiration petite, le passage à l'aérobiose aura peu d'effet et même dans l'oxygène la plus grande partie du métabolisme fermentaire subsistera (l'exemple nous en est fourni par la levure de bière des brasseurs, dont la respiration est faible en comparaison de la vitesse de fermentation, et qui, pour cette raison fait fermenter à peu près autant de sucre en anaérobiose qu'en aérobiose). Si par contre la respiration est suffisante, le métabolisme de scission disparaîtra en présence d'oxygène (exemple : le muscle dont la respiration suffit à faire disparaître l'acide lactique, ou le *Mucor Mucedo* de Pasteur, qui cesse de fermenter par le passage de l'anaérobiose à l'aérobiose). En ce qui concerne le métabolisme du cancer, il faut remarquer

que le tissu cancéreux ne se comporte point comme le muscle ou le *Mucor Mucedo*, mais comme la levure (incidence inattendue de la théorie pastorienne dans le problème du cancer). Si nous transportons la tumeur, de l'azote où elle fait fermenter le sucre, dans l'oxygène, la glycolyse diminue, mais ne disparaît pas ; elle subsiste en plus grande partie. Dans l'azote la tumeur produit par heure environ 12 % de son poids d'acide lactique, dans l'oxygène 10 %. La respiration ne parvient donc pas à faire disparaître la glycolyse ; la respiration du tissu cancéreux est trop petite en comparaison de son activité glycolytique. Le métabolisme de la tumeur dans l'oxygène est donc essentiellement un métabolisme de fermentation.

Warburg a obtenu des résultats semblables avec les tumeurs d'origine humaine, et surtout avec les tumeurs épithéliales, à ceux que donnent les cancers du rat (type Flexner-Jöbling). Les cancers humains ont en anaérobiose une forte glycolyse et produisent de l'acide lactique. En aérobiose cette glycolyse diminue, mais ne disparaît pas complètement ; au processus d'oxydation s'ajoute donc le processus de fermentation.

Dans les *tumeurs bénignes* (Warburg a étudié les polypes du nez et les papillomes de la vessie comme type des tumeurs épithéliales et conjonctives) le rapport de la glycolyse anaérobie est le même que dans les tumeurs malignes. La différence apparaît si nous nous plaçons en milieu aérobie. A la vérité, les tumeurs bénignes glycolisent lorsque nous les saturons d'oxygène, en sorte, que la respiration ne suffit pas à

faire disparaître la glycolyse, mais la relation entre le métabolisme de fermentation et le métabolisme d'oxydation est largement déplacée en faveur de l'oxydation. En aérobiose pour une molécule d'oxygène consommée, les tumeurs malignes produisent trois à quatre fois plus d'acide lactique que les tumeurs bénignes.

Warburg et ses élèves ont étudié aussi le *tissu embryonnaire* (comme matériel d'étude, ils ont choisi des embryons de poulet dans les 3 à 5 premiers jours de la couvaison, car à ce moment la vitesse de croissance est considérable et correspond grosso modo à celle des jeunes carcinomes de rat de Flexner).

Le tissu embryonnaire possède en *anaérobiose* une forte glycolyse, aussi forte que celle des tumeurs, l'embryon forme en anaérobiose 9-10 % de son poids par heure d'acide lactique. Le pouvoir glycolytique élevé en anaérobiose n'est donc pas une propriété spéciale aux tumeurs, mais bien plutôt une propriété des tissus en croissance. L'aphorisme : il n'y a pas de glycose sans croissance, ni croissance sans glycolyse, se trouve ainsi justifié. Mais en *aérobiose* l'embryon ne forme presque pas d'acide lactique. L'oxygène fait disparaître complètement l'acide lactique.

glycolyse aérobie

Le rapport $\frac{\text{glycolyse aérobie}}{\text{respiration}}$ est 40 fois plus petit que

pour le carcinome. Le métabolisme de l'embryon en présence d'oxygène est un métabolisme d'oxydation pur. La respiration de la cellule en voie de croissance

normale suffit à faire disparaître la glycolyse, celle des tumeurs est trop petite pour cela. Telle est la différence entre croissance ordonnée et désordonnée. Là où il y a croissance on a glycolyse, là où il y a croissance anormale on a glycolyse aérobie.

Ainsi donc on peut considérer le métabolisme du cancer comme dérivé du métabolisme embryonnaire, par suite d'une altération dans les rapports de la respiration et de la glycolyse : il y a, ou accélération de la glycolyse sans accélération correspondante de la respiration, ou ralentissement de la respiration sans ralentissement correspondant de la glycolyse ; le métabolisme fermentaire des tumeurs n'est autre chose que la phase de fermentation du métabolisme embryonnaire ; cette fermentation est annulée par la respiration dans les cellules croissant normalement ; dans les tumeurs elle apparaît dans le bilan, étant donnée la faiblesse de la respiration.

Ainsi comprise, l'explication du métabolisme de la cellule tumorale nous donne une intéressante hypothèse sur la formation des tumeurs.

La répartition de la glycolyse dans les tissus et cellules de l'organisme est assez irrégulière ; parmi toutes les cellules en voie de croissance il y en a qui ont la propriété de la glycolyse, et peuvent survivre en absence d'oxygène, et d'autres qui ne le peuvent pas (sur ce point Warburg ne donne pas de précisions).

L'oxygène vient-il à manquer à un pareil mélange de cellules — en raison de pression, de sclérose des vaisseaux, de présence de bactéries, ou de toute autre

cause — les cellules qui n'ont point d'activité glycolytique doivent nécessairement périr, par contre, les cellules qui ont une activité glycolytique peuvent continuer à vivre, pour devenir des cellules cancéreuses, — l'énergie libérée au cours de cette glycolyse leur servira pour leur accroissement. Nous avons ici un freinage et une diminution de la respiration, avec évolution de la glycolyse, ce qui donne le cachet spécial au métabolisme de la cellule tumorale. Cette conception pose, à la place de la notion imprécise « d'excitation » la notion plus précise de « manque d'oxygène ».

Ainsi donc en comparant le tissu embryonnaire, l'épithélium adulte, et le carcinome, nous pouvons établir la succession de faits suivants : a) au début : état embryonnaire avec une glycolyse anaérobie élevée, mais avec une respiration suffisamment grande et proportionnée à la glycolyse ; b) le *développement normal*, conduit à l'état stationnaire de l'épithélium avec une glycolyse anaérobie faible et une respiration relativement grande par rapport à la glycolyse ; c) de cet état stationnaire le cancer peut se développer par une augmentation de la glycolyse anaérobie, qui passe à un taux embryonnaire sans augmentation parallèle de la respiration.

En somme et pour résumer, le tissu normal en aérobose ne produit pas d'acide lactique, en anaérobose il en produit un peu. Le tissu embryonnaire se comporte en présence d'oxygène comme un tissu normal, en anaérobose comme le tissu cancéreux, mais il n'en faudrait point conclure que la cellule em-

bryonnaire devient une cellule tumorale lorsque l'on amoindrit sa respiration. L'embryon n'est point capable de vivre aux dépens de la phase de fermentation de son métabolisme ; il périt rapidement en absence d'oxygène, tandis que la tumeur continue à vivre dans l'azote, à condition qu'elle ait du sucre. On peut rapprocher ces deux tissus par le fait qu'ils sont anoxybiotiques, le tissu embryonnaire moins que le tissu cancéreux dont le métabolisme est purement anoxybiotique. Ces constatations sont très intéressantes, non seulement au point de vue du métabolisme de la cellule cancéreuse, mais aussi à celui du métabolisme général de l'organisme portant une tumeur ; elles nous expliquent le comportement clinique de certains malades.

Boas (10) a montré que l'apparition d'un cancer chez un diabétique augmente sa tolérance pour les hydrates de carbone.

OESTREICHER (42) a démontré que chez ces malades le taux de glucose dans les urines diminue dans le cas d'évolution rapide du cancer, le sucre peut même disparaître complètement, pour réapparaître après l'opération. De même BRAUNSTEIN (12) signale que chez le diabétique carcinomateux la glycosurie cesse et que le sujet tolère les hydrates de carbone, que la glycosurie diminue avec les progrès de la tumeur, et enfin que le sucre réapparaît après l'opération.

WEICHMANN (71) signale la diminution du sucre dans le liquide céphalo-rachidien d'un sujet atteint de sarcome méningé. Ceci nous prouve bien que la tumeur vit aux dépens de glycose.

A ce propos RAPPIN (47) cite une communication du Dr Walter Schiller, assistant à la clinique gynécologique de Vienne, sur une méthode de dépistage précoce du cancer du col de l'utérus, méthode qui consiste à signaler la disparition du glycogène dans certains points de cet organe. Le glycogène est facilement mis en évidence simplement en touchant le col avec une solution de Lugol ; le col normal ainsi touché prend une coloration brune uniforme ; un îlot resté blanc, plus ou moins circonscrit, doit faire porter le diagnostic d'une altération épithéliale qui, dans bien des cas, a de grandes chances d'être le siège d'un épithélioma. Ainsi cette observation d'ordre pratique est parfaitement en accord avec les recherches de Warburg.

Pour démontrer la propriété glycolytique des tumeurs *in vivo*, dans l'organisme vivant, nous citerons deux séries d'expériences, faites respectivement par Cori et Glaesner :

C. et F. CORI (16) ont montré que les tumeurs cancéreuses produisent aussi sur l'animal vivant la fermentation lactique du glucose. Ils ont dosé le glucose et l'acide lactique du sang des veines axillaires des poules dont une aile présentait un sarcome de Rous. Dans 100 c.c. de sang, ils ont trouvé du côté du cancer en moyenne 23 milligrammes de glucose de moins et 16 milligrammes d'acide lactique de plus que du côté normal. Une expérience analogue a été faite par WARBURG, WIND et NEGELEIN (70) sur une tumeur de l'avant-bras chez l'homme ; ils ont trouvé du côté du cancer 12 milligrammes de glucose de

moins et 3 milligrammes d'acide lactique de plus que du côté sain. GLAESNER (23) qui ne voit pas d'acide lactique dans l'urine des rats porteurs d'une tumeur, le voit apparaître après injection de glucose, ce qui prouve que l'action fermentative de la cellule cancéreuse ne se limite pas au tissu tumoral, mais que l'organisme tout entier est sous l'influence de ces ferments qui du tissu tumoral passent dans le sang. La plupart de ces expériences ont été faites sur des animaux, nous verrons l'importance de cette remarque ultérieurement. Ici nous voulons faire remarquer seulement que chez l'homme ces phénomènes ne sont pas aussi constants.

*
**

Après avoir résumé les travaux de Warburg, *revenons à l'explication de l'éosinophilie locale dans le cancer*. Comme nous l'avons mentionné déjà précédemment, on peut mettre celle-ci en rapport avec la présence, souvent en quantités assez abondantes, d'acide lactique dans les tumeurs, acide qui jouirait de propriétés chimiotaxiques positives vis-à-vis des leucocytes éosinophiles du sang. Ceci a été prouvé expérimentalement par les différents auteurs et nous-même avons eu l'occasion de le confirmer. Hock (27) dans le but de voir quelle réaction leucocytaire, locale ou générale, succédera à l'injection de certaines substances chimiques, injecte aux souris blanches des substances alcalines, acides, et neutres. Parmi les substances injectées se trouve l'acide lactique. Hock injecte, en effet,

sous la peau d'une souris blanche 4 gouttes de cet acide à 75 % ; dans les biopsies prélevées 25 heures après l'injection il rencontre de très nombreuses cellules éosinophiles. Sur ce fait Hock n'insiste pas davantage, il n'interprète pas et ne tire pas de conclusions ; néanmoins, en discutant les différentes expériences (injection de soude, d'acide acétique, de cacodylate, etc.) il insiste sur le fait que c'est seulement l'acide lactique qui produit une éosinophilie locale nette et constante.

BATTAGLIA (5) a repris les expériences de Hock, mais ceci dans un but précis : celui de mettre en évidence que l'éosinophilie locale apparaissant après l'injection d'acide lactique est la conséquence de la chimiotaxie positive qu'exerce cet acide vis-à-vis des éosinophiles, et il peut conclure de ses expériences que, l'acide lactique étant normalement élaboré par les tumeurs, l'éosinophilie locale n'est que la conséquence de la présence de celui-ci. Ces expériences portaient sur des chiens, auxquels il injectait différentes substances : glycérine, acides oléique et butyrique, lécithine, peptone, glycocole, et enfin acide lactique. Ces substances ont été injectées en solutions aqueuses lorsqu'elles étaient solubles, sinon ; en émulsions aqueuses — ceci pour éviter l'action surajoutée du solvant.

Dans une première série d'expériences, Battaglia injecte ces substances sous la peau, au voisinage des hanches, des deux côtés. Après avoir prélevé les biopsies, 36-48 heures après l'injection, il les fixe et les colore. Il trouve une très faible éosinophilie locale avec la glycérine et acide déïque beaucoup plus intense avec l'acide lactique (l'acide lactique employé

était à 50 %). Les autres substances ne provoquaient pas d'éosinophilie locale. Dans une deuxième série d'expériences, il ne se servit que de l'acide lactique, qu'il injecta tous les 2 jours à la quantité de 2 cc. d'une solution à 30 %. Les biopsies faites après six jours, c'est-à-dire le jour suivant la 3^{me} injection, montraient une très forte éosinophilie locale.

En reprenant les expériences de Hock et de Battaglia, nous avons choisi pour notre expérimentation des cobayes, auxquels nous avons injecté sous la peau de la région ventrale de l'acide lactique non dilué, en quantité de 3 à 5 gouttes. Dans une *première série* d'expériences, nous n'avons fait qu'une seule injection, car le lendemain de l'injection des cobayes présentaient déjà des escarres, ce qui nous a obligé à nous hâter de faire les biopsies. Dans une *deuxième série* d'expériences, nous avons injecté de l'acide lactique à 45 %, 2 fois à deux jours d'intervalle, à la dose de 2 cc. Le prélèvement a été fait le 4^{me} jour, c'est-à-dire le jour suivant la 2^{me} injection. Dans les deux cas, les pièces ont été fixées dans l'alcool-formol, incluses à la paraffine, coupées et colorées par l'hémalun-éosine, ou par le procédé de Pappenheim. Toute une série de coupes a été faite pour chaque biopsie, ceci pour bien voir la zone d'exsudation et le comportement des tissus et des éléments migrants à la périphérie de la zone d'injection.

Dans toutes les préparations, les modifications histopathologiques ne sont pas très grandes. On voit tout d'abord une hyperémie, les vaisseaux de petit et de moyen calibre sont dilatés et remplis de sang, nous

n'avons pas vu cependant d'épanchement de sang dans les tissus. Les faisceaux conjonctifs se présentent gonflés par l'œdème, les éléments fixes du tissu conjonctif ne présentent pas en général de phénomènes régressifs, leur forme est arrondie, leur noyau est bien conservé et présente quelquefois des images de karyokinèse. Par contre l'infiltration leucocytaire est assez abondante et représentée surtout par une infiltration polynucléaire, les lymphocytes étant rares. Les polynucléaires sont neutrophiles et éosinophiles. Leur proportion varie dans les différents champs, mais on remarque en général une forte prédominance des éosinophiles sur les neutrophiles. Les éosinophiles se trouvent isolés en certains points, en d'autres groupés, et même parfois en petits amas. En général on remarque une disposition périvasculaire ; on voit assez souvent les polynucléaires éosinophiles, mélangés aux neutrophiles, former une couronne autour des vaisseaux. Ces éosinophiles ont bien le caractère des éosinophiles du sang : leur noyau est multilobé et assez polymorphe, mais jamais nous n'avons pu constater ici d'éosinophiles mononucléaires ; leur protoplasma présentait des granulations éosinophiles tout à fait analogues à celles des leucocytes éosinophiles.

En somme, les caractères morphologiques de ces éléments, leur disposition périvasculaire, absolument identiques à ceux du stroma des tumeurs, nous font penser que ces éléments viennent du sang par diapédèse, attirés par l'acide lactique. Certes, on pourrait admettre leur origine locale, comme on l'a admise dans le cancer, mais rien ne nous autorise à admettre

une telle hypothèse. Ainsi que le fait remarquer Battaglia, il s'est écoulé un temps trop court entre l'injection d'acide lactique et l'apparition des éosinophiles ou plutôt le moment de prélèvement des biopsies, et on n'observe pas d'éléments représentant les diverses phases de transformation et de maturation d'un histiocyte devenant un éosinophile.

*
**

Ayant admis, à la suite de ces expériences, que les éosinophiles du stroma du cancer sont des leucocytes éosinophiles attirés du sang par la chimiotaxie exercée par l'acide lactique, voyons maintenant comment nous pouvons mettre ce fait en rapport avec ce que nous savons de la physiologie de ces éléments, et comment interpréter leur rôle dans le cancer.

D'après SPITZER (61), une propriété fondamentale des leucocytes éosinophiles serait celle d'activer les oxydations ; cette propriété serait due à un nucléoprotéide contenant du fer, or précisément les granulations éosinophiles sont constituées, comme nous l'avons déjà mentionné, par un protéide riche en fer. Nous verrons plus loin le rôle du fer agissant comme catalyseur dans la respiration. Le rôle des éosinophiles, dans les tumeurs qui produisent de l'acide lactique, doit être attribué à leurs propriétés oxydantes, qui favorisent ainsi le métabolisme de la tumeur en oxydant l'acide lactique formé en anaérobiose.

D'après les recherches récentes de WURMSER (75), de WARBURG, la vie en aérobiose, et surtout en anaéro-

biose, peut être considérée comme une série de réactions couplées d'oxydo-réductions. D'après la *théorie de Wieland* toute oxydation s'effectue par déshydrogénation, au moyen de certaines diastases appelées déshydrases ou déshydrogénases. En faveur de cette théorie on a l'argument suivant : en l'absence d'air, mais en présence d'eau, on peut obtenir toute une série de déshydrogénations, il n'est donc point besoin d'oxygène libre. Nous nous bornons à une simple mention de cette très intéressante théorie, car elle ne trouve pas d'application ici, puisque dans les éosinophiles ce sont surtout les oxydases et non les déshydrogénases qui ont été mises en évidence.

C'est à Warburg que revient le mérite d'avoir suggéré l'existence d'une action catalytique portant sur l'oxygène et d'avoir établi que l'activation de cet élément pouvait constituer, *in vivo* une phase importante dans l'oxydation des molécules organiques (1).

Pour revenir à notre sujet, on sait que les leucocytes possèdent des ferments protéolytiques et des ferments oxydants. Mais tandis que les ferments protéolytiques sont contenus surtout dans les neutrophiles,

(1) A vrai dire les recherches sur les oxydases sont déjà anciennes. La première oxydase a été découverte en 1894 par Gabriel Bertrand, dans le suc de l'arbre à laque ; cette laccase a pour propriétés essentielles d'accélérer l'oxydation des nombreux phénols. La matière colorante rouge qui provient de l'oxydation du gaïacol par la laccase est la tétragaïacquinône qui résulte de la soudure de 4 molécules de gaïacol avec élimination de 4 molécules d'eau. Un autre extrait oxydasique bien étudié est la tyrosinase qui oxyde un aminoacide particulier, la tyrosine, en produisant le pigment rouge qui, à son tour, donne la mélanine (Velluz (69)). Sous le nom de peroxydase on désigne un ferment soluble qui décompose l'eau oxygénée et permet le transport de son oxygène atomique sur d'autres molécules.

les oxydases sont localisées principalement dans les éosinophiles qui se montrent très actifs dans les processus d'oxydation (SCHWARZ [60]. SPITZER [61]).

La présence des oxydases et la possibilité de transport de l'oxygène par les leucocytes ont été démontrées par BRANDENBURG (11) par la réaction du gaïacol et en suite par WINKLER (74) par la méthode plus compliquée de l' α -naphtol-diphénylparaphénylène diamine-réaction, faite sur le pus gonorrhéique contenant de nombreux éosinophiles. C'est une réaction d'oxydase dans laquelle le α naphtol + diméthylparaphénylène diamine donne de l'indophénol, à condition d'avoir un apport d'oxygène. L'indophénol colore les α granulations en bleu intense, beaucoup plus que les granulations neutrophiles. LOELLE (35) a encore décrit une oxydo-réaction intéressante : l'oxydation des solutions alcalines des phénols par les granulations éosinophiles. Aussi ici, les α granulations montrent une forte action catalytique, en se colorant intensivement en noir dans une solution alcaline de α ou β naphtol, tandis que les granulations neutrophiles qui ne possèdent pas cette phénolase se colorent seulement en gris. La réaction n'a plus lieu si on ajoute un acide comme l'acide cyanhydrique (nous en verrons la raison ultérieurement). KREIBITSCH (32) obtient les mêmes résultats avec l'hydroquinone, la résorcine, le pyrogallol ; de plus il interprète comme une réaction d'oxydase, la réaction qui donne aux granulations éosinophiles une coloration noire après l'action d'une solution d'adrénaline au 1/1000 (dérivé phénolique), les granulations neutrophiles se colorant en brun. Pour la démonstration histochimique de la présence des pé-

roxydases dans les granulations α , Fischel (20) recommande la réaction de $H^2O^2 +$ benzidine qui colore les granulations éosinophiles en vert foncé. La benzidine seule ne donne aucun système d'oxydation avec la granulation α , mais seulement en présence d'eau oxygénée. PAPPENHEIM (in Traité du sang, Gilbert-Weinberg 1913, p. 272) considère les granulations acidophiles comme des intermédiaires ozonophores de la respiration et des oxydations internes, et comme des catalyseurs.

Toutes ces réactions démontrent bien les propriétés oxydantes des cellules éosinophiles, dont l'origine doit être recherchée dans la structure même des α granulations. Or nous savons par les recherches de SPITZER (61) que le support des propriétés oxydantes de ces granulations est principalement une nucléoprotéide riche en fer. WARBURG (70), disant que le fer agit en mobilisant l'oxygène, est arrivé aux mêmes conclusions. Ceci nous montre non seulement l'existence d'un catalyseur agissant sur l'oxygène, mais aussi le mécanisme de cette catalyse : la formation d'oxygène actif en présence de fer. Il résulte des expériences de Warburg que la consommation d'oxygène est proportionnelle à la teneur en fer de la cellule. Les expériences portaient sur l'œuf de *Strongylocentrotus lividus*, dont il a déterminé l'intensité de respiration et la teneur en fer. Le potentiel d'activité du fer (Reaktionsfähigkeit des Eisens) a été fourni par le rapport de la respiration à la teneur en fer. Son chiffre est pour les œufs de *Strongylocentrotus* de 7000, ce qui signifie qu'un milligramme de fer intervient dans le

transport de 7000 cc. d'oxygène par heure. Warburg a réussi expérimentalement, à l'aide du fer, à transporter l'oxygène sur les acides aminés (cystine, leucine) avec la production d' NH_3 , CO_2 , H_2SO_4 et de certaines substances indéterminées, résultant de combustions incomplètes. Cette réaction, comme la respiration de la cellule vivante, est annulée par l'acide cyanhydrique. En effet, il résulte des travaux de Warburg que toute substance qui se combine au fer doit ipso facto nuire aux processus d'oxydation. Des substances comme les acides sulfurique, arsénique, cyanhydrique, mises au contact de la cellule abolissent son oxydation, car elles se combinent au fer. L'acide cyanhydrique a été étudié surtout par Warburg ; même à de grandes dilutions il freine la respiration. Toutes ces substances inhibent les propriétés catalytiques des métaux lourds en formant des composés inactifs.

Après avoir démontré que les leucocytes éosinophiles apparaissent dans le stroma du cancer par suite de la chimiotaxie positive exercée par l'acide lactique normalement élaboré par la cellule tumorale, nous émettons l'hypothèse, en nous basant sur les faits que nous avons cités plus haut, que les éosinophiles interviennent, par leurs propriétés oxydantes et catalytiques, dans la respiration du tissu cancéreux, et plus particulièrement dans l'oxydation de l'acide lactique.

Roussy (50) dit : « Il semble que les oxydases (catalase, oxydase, peroxydase) soient réduites dans le tissu cancéreux, et que l'acide lactique n'y soit que lentement et imparfaitement oxydé ». Or nous croyons qu'il est oxydé, non au moyen des oxydases contenues

dans le tissu cancéreux, mais dans les éléments éosinophiles apparus secondairement.



Une objection peut se poser alors : Si l'acide lactique est produit abondamment dans toutes les tumeurs, pourquoi ne voyons-nous pas l'éosinophilie locale dans tous les cancers ? Deux réponses peuvent être faites à cette question :

1) Comme FELDBAUCH (18) l'a remarqué, l'éosinophilie locale du cancer est abondante surtout dans les cas récents et manque dans les cancers avancés. Paltauf (cité par Schoch) note que dans les cancers, au début, on voit une infiltration abondante du stroma, ceci aussi au commencement des métastases dans les ganglions lymphatiques, et que plus tard, quand le cancer est déjà avancé dans son développement, cette réaction manque ; Paltauf dit qu'on a l'impression que l'organisme a perdu ses forces défensives et qu'à partir de ce moment la cellule cancéreuse triomphera sur l'organisme. De même SCHOCH (56) remarque qu'au commencement de l'évolution de la tumeur on a une très forte infiltration, tandis que dans les cancers évolués et dans les récidives on remarque une absence absolue de réaction ; dans les cancers évoluant lentement et d'une façon bénigne l'infiltration du stroma est très forte ; dans les cancers ayant un caractère net de malignité, cette réaction disparaît.

Nous pouvons donc supposer que si l'éosinophilie manque dans certains cas, c'est parce que l'organisme

n'est plus capable de réagir et de répondre au stimulus exercé par l'acide lactique ; ceci correspond aux lois générales de la réaction de l'organisme contre un stimulus, quelle que soit sa nature.

2) Une deuxième série des faits que nous allons citer maintenant est plus significative. L'objection formulée plus haut tombe, si nous tenons compte des recherches récentes d'où il résulte que l'aphorisme « tumeur = glycolyse » n'est pas absolu. Cette constatation a été fondée sur une expérimentation *in vitro* et sur l'animal ; or, les recherches récentes ont montré que chez l'homme, *in vivo*, cette glycolyse n'est pas du tout aussi fréquente que chez l'animal, et peut même manquer.

Il résulte des expériences de WARBURG, POSENER et NEGELEIN (70) que la glycolyse est très variable et assez inconstante dans les cancers de l'homme. Sur les tableaux de ces auteurs on relève une faible production d'acide lactique dans les cas de cancers du sein ou du cavum nasal par opposition à une forte production de cet acide dans les cancers digestifs ou ceux du col de l'utérus.

MAHNERT (36) conclut de ses recherches, que la glycolyse des tumeurs humaines est variable et que l'intensité de la production d'acide lactique varie. Il interprète ce fait en admettant que si l'intensité du métabolisme des cellules du tissu et des organes varie d'un organe à l'autre déjà à l'état normal, elle le peut, et à plus forte raison, dans le cancer. Mahnert remarque, citons-le entre parenthèses, que la quantité d'acide lactique augmente après l'irradiation du cancer. Or, dans la littérature nous avons pu retrouver trois ob-

servations de Mme WEISSHAUPT (72), de cancer du col traitées par les rayons X, dans lesquels l'éosinophilie locale était particulièrement intense. Le même fait a été remarqué par ASCHOFF (2).

RONA et DEUTSCH (49) trouvent eux aussi une glycolyse peu intense dans certaines tumeurs humaines ; d'une statistique qu'ils présentent il résulte que les sarcomes et les cancers du sein ne produisent pas autant d'acide lactique que les autres tumeurs. Pour expliquer ceci, ils citent un fait remarqué déjà par Warburg, qui dit que, si on veut comparer le métabolisme des tumeurs du rat au métabolisme des tumeurs humaines, il faut tenir compte de ce que les cancers du rat sont constitués surtout par de l'épithélium, tandis que les tumeurs humaines sont constituées, d'une part par de l'épithélium, d'autre part, par le stroma conjonctif ; le rapport de ces deux tissus étant essentiellement variable. On ne peut donc comparer certaines tumeurs à forte réaction conjonctive comme les squirres du sein, aux cancers du rat. Ceci explique donc que dans les cancers du sein et les tumeurs dont la réaction conjonctive est assez intense, l'acide lactique soit produit en petite quantité, et qu'on n'y observe point d'histoéosinophilie.

De même BAYER et NYIRI (6) s'opposent à la généralisation de la conception de la glycolyse tumorale aux cancers de l'homme. Il résulte de leurs recherches, que, tandis qu'on peut mettre toujours en évidence une glycolyse dans les tumeurs de souris, il n'en est pas de même dans les cancers humains. Leurs expériences portent surtout sur le cancer du sein, dans lequel ils

n'ont pu mettre en évidence une production d'acide lactique, ceci même au moyen des méthodes très sensibles. De plus, reprenant les expériences que Glaesner faisait sur le rat porteur d'un cancer, ils n'ont pas pu réussir à provoquer une lactacidurie chez les cancéreux ni par injection de glucose (injection intraveineuse de 50 cc. d'une solution de glucose à 50 %), ni par absorption de sucre per os, ni même par injection d'adrénaline, destinée à provoquer une forte glycémie.

Les mêmes résultats négatifs ont été signalés par MENDEL (38) qui ne trouve pas un taux d'acide lactique particulièrement augmenté, dans le sang des cancéreux, ceci même après injection de glucose comme le recommande Glaesner. Il en donne la raison suivante, que la masse du cancer humain est trop petite pour pouvoir augmenter d'une façon sensible le taux d'acide lactique dans le sang (la production d'acide lactique par heure est égale, comme nous l'avons déjà vu, à 10 % du poids de la tumeur à l'état sec). Peut-être pourrait-on mettre cet acide en évidence plus près du foyer cancéreux. On peut penser encore que l'acide lactique est rapidement retransformé dans l'organisme en hydrates de carbone ; d'après SCHUMACHER (59) cette transformation se fait dans le foie, car chaque fois qu'il y a métastase hépatique, ou une atteinte quelconque du foie, le taux d'acide lactique augmente dans le sang.

Enfin TESAURO (67) trouve beaucoup d'acide lactique dans onze cas de cancer de l'utérus ; dans un cas de sarcome de la paroi abdominale la quantité produite était plus petite que dans le tissu normal. De même

RUSSEL et WOGLOM (51) trouvent des résultats variables avec les diverses tumeurs.

D'après BLANCHETIÈRE (9) la glycolyse ne représente qu'une partie du métabolisme hydrocarboné du tissu cancéreux, une fraction importante, souvent la plus importante des hydrates de carbone subit d'autres transformations qui restent à préciser. Il a pu se rendre compte, à l'aide d'une technique un peu différente de celle de Warburg que la formation d'acide lactique ne correspondait qu'à une fraction du sucre disparu. Une autre fraction subit une désintégration de nature encore indéterminée, mais certainement indépendante du clivage.

Ces données sont donc suffisamment démonstratives pour que nous puissions affirmer que dans les tumeurs humaines malignes la glycolyse n'est pas aussi accentuée et aussi stable que dans les tumeurs expérimentales et in vitro. Elles démontrent que la production d'acide lactique dans les tumeurs n'est point constante et peut manquer dans bien des cas, ce qui nous explique — en l'absence du stimulus éosinotactique, — l'absence d'histoéosinophilie. De plus, et ceci pour battre en brèche l'objection, nous ferons remarquer une concordance absolue entre la fréquence de production et la quantité d'acide lactique produit, et l'apparition de l'éosinophilie locale. En effet la rareté d'apparition de l'éosinophilie locale dans les cancers du sein et dans les sarcomes est parfaitement en accord avec les données que nous avons citées plus haut.

Du reste l'éosinophilie locale se voit encore dans d'autre processus pathologiques qui s'accompagnent

d'une production d'acide lactique : on la voit par exemple dans les exsudats pleuraux purulents ou tuberculeux, dans lesquels SCHELLER (53) a mis en évidence l'acide lactique en même temps qu'une diminution du taux de sucre, ce qui serait dû à l'action glycolytique des bactéries.

CHAPITRE VIII

ÉOSINOPHILIE LOCALE DANS LES CANCERS DU COL UTÉRIN ET SON PRONOSTIC

C'est depuis longtemps, depuis qu'on a employé les irradiations dans le traitement des tumeurs, qu'on s'est demandé si l'examen microscopique d'un fragment de la tumeur ne pourrait aider à fixer son pronostic.

L'examen histopathologique de la tumeur doit tout d'abord viser le *diagnostic formel*, c'est-à-dire s'il s'agit d'une tumeur ou non, puis il doit nous renseigner sur la façon dont la tumeur va se comporter vis-à-vis des irradiations, en somme à côté du diagnostic formel il doit donc fixer le « *diagnostic fonctionnel* » (Lahm). Ce diagnostic fonctionnel se fait en premier lieu par l'examen histologique de la *cellule cancéreuse* : nous savons par exemple que les épithéliomas spino-cellulaires se montrent plus résistants que les baso-cellulaires, aux irradiations (mais en réalité, comme on tend à l'admettre aujourd'hui, c'est plus affaire de dosage des rayons que de sensibilité de la

cellule) ; nous savons d'autre part, que, suivant la loi de Bergonié, plus il y a des mitoses, plus la tumeur est sensible.

Le diagnostic fonctionnel se fait encore par l'examen du *stroma* et, à ce propos, nous voulons noter qu'on a proposé 2 théories pour expliquer l'action des rayons sur la tumeur ; suivant la première, ceux-ci agissent directement sur la cellule cancéreuse en la détruisant ; suivant la seconde, la dose destructive pour la cellule cancéreuse agit sur le stroma conjonctif en provoquant son hypertrophie ; le tissu tumoral se trouve ainsi comprimé et étouffé, ce qui rend impossible son extension. L'examen du stroma nous permet donc de déterminer le degré de la malignité du cancer. Cet examen doit être d'abord un examen *quantitatif*, il doit viser l'« Epithelstroma-relation » des auteurs allemands, c'est-à-dire la proportion quantitative de deux tissus épithélial et conjonctif ; on sait par exemple que si les boyaux cancéreux pénètrent en larges bandes dans le tissu conjonctif peu abondant le pronostic pour les irradiations est fâcheux ; si, au contraire, il s'agit de petits îlots de cellules, entourés par du tissu conjonctif jeune et abondant, le pronostic est meilleur. L'examen du stroma doit être ensuite *qualitatif* : un stroma leucocytaire, inflammatoire peut être considéré comme d'un pronostic favorable, un stroma inerte avec absence d'infiltration, est toujours d'un pronostic mauvais. La nature des éléments du stroma est importante, et c'est ici que nous voulons citer les opinions et les statistiques des auteurs allemands qui considèrent une stroma-réaction à éosino-

philes comme un élément qui permet de poser un bon pronostic et de prévoir un résultat favorable dans le traitement par les irradiations. La question a été étudiée particulièrement dans le cancer du col de l'utérus.

SCHOCH (56) en se basant sur ses statistiques, considère les éosinophiles du stroma comme des « spezifische Antikarzinomzellen » ; des cas de cancer du col avec une histoéosinophilie intense donnant de très bons résultats après les irradiations et une histoéosinophilie même peu intense semblant encore améliorer le pronostic.

Sur 417 préparations examinées, Schoch a trouvé une éosinophilie locale, plus ou moins intense dans 10 % des cas ; 359 de ses malades sont décédés de leur cancer dans un délai de 5 ans. Ces mauvais cas montrèrent une histoéosinophilie dans 9 % des cas. Au contraire, 58 malades guéries par les irradiations présentèrent une histoéosinophilie nettement plus fréquente, on l'observe dans 40 % des cas.

De la statistique parue dans la Münchener Med. Woch, et due aussi à SCHOCH (56), il résulte que de 43 cas de cancers du col de l'utérus traités par les irradiations et présentant une histoéosinophilie, 3 malades sont mortes d'affection intercurrente ; dans les 40 cas restant, on notait 45 % de guérison, alors que le pourcentage de guérison du cancer du col sans éosinophilie est, d'après Schoch, 13,2 % seulement.

Voilà comment ces cas se répartissent :

— 5 cas montrent une *éosinophilie locale très intense* (++++), 2 sont guéris. Une malade est morte

après 58 mois, l'autre après 26 mois et la troisième après 6 mois.

— 14 cas montrent une *éosinophilie locale intense* (+++), 8 sont guéris, une malade est morte de maladie intercurrente, 5 autres sont mortes de leur cancer.

— 24 cas montrent une *faible éosinophilie* (++), 8 cas sont guéris, 2 malades sont décédées à la suite d'une maladie intercurrente et 14 de leur cancer.

LAHM (33), reprenant les travaux de Schoch sur la signification de l'examen microscopique au point de vue du pronostic des cancers du col de l'utérus, nous cite la statistique suivante :

Sur 156 cas examinés entre 1915-1918, il y avait :

36 cas de cancers avec une *histoéosinophilie* dont :
guéris : 14 cas, soit 40 % ; morts : 19 cas, soit 53 % ;
non suivis : 3 cas soit 7 %.

120 sans *éosinophilie locale* :

guéris : 21 = 17,5 % ; morts : 98 = 81,5 % ; non suivis : 1 = 0,9 %.

Lahm en conclut, puisque l'éosinophilie locale reste en rapport direct avec un bon résultat thérapeutique, que nous pouvons prévoir une évolution favorable des cancers dont le stroma présente des éosinophiles, et nous avons ainsi en main un critérium microscopique pour l'établissement du pronostic de ces cancers.

Contrairement à ce que nous voyons dans les statistiques allemandes, il résulterait plutôt de nos observations que l'histoéosinophilie dans le cancer du col est loin d'avoir une signification aussi favorable que

celle que les auteurs allemands veulent lui attribuer. Mais nous nous empressons de faire remarquer que nous ne pouvons donner une interprétation ferme et une conclusion sûre, étant donné le nombre restreint de nos observations par rapport à celui apporté par les statistiques que nous avons citées. Nos observations pourraient rentrer par hasard dans les cadres des mauvais cas cités par les Allemands, d'autre part, un nombre plus élevé d'observations aurait pu nous montrer aussi des cas heureux. Ces faits ne nous permettent donc pas de fixer une doctrine opposée à celle des Allemands.

Cependant les résultats thérapeutiques très mauvais des cancers observés par nous, et dont les biopsies présentaient une histoéosinophilie très intense, semblent nous autoriser à émettre un doute quant à la valeur oncolytique de ces cellules. D'ailleurs, d'après la théorie que nous avons exposée et qui met les cellules éosinophiles en rapport avec le métabolisme de la cellule cancéreuse, il résulterait que les éosinophiles sont des éléments normaux dans le stroma d'une tumeur qui produit de l'acide lactique en abondance ; il ne semble donc pas possible de leur attribuer une quelconque action défensive, mais leur abondance serait au contraire un indice de malignité, car une forte éosinophilie correspond à une quantité exagérée d'acide lactique, donc à une vitalité et un métabolisme particulièrement grands.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M^{me} To... (Meuse), 64 ans. Dossier 169-30.

Néo du col utérin.

Début : 3 mois avant la première consultation par douleurs lombaires et petite perte sanguine.

Antécédents héréditaires : rien à signaler.

Grossesses antérieures : deux fausses couches, puis un mort-né.

Antécédents personnels : péritonite et infection puerpérale à la suite de la dernière couche.

Première consultation le 13-6-1930.

Catégorie II : Utérus mobile. Col très bourgeonnant. Culs de sac non envahis.

Biopsie (1611) examinée par M. le professeur Hoche : Epithélioma pavimenteux mixte. Stroma fibroplastique. Nombreuses mitoses. Polynucléaires éosinophiles.

Traitement (14-6-1930) : intravaginal seulement (probablement orifice cervical imperméable).

3 t. 10 milligr. pendant 7 jours, dose 37,80 M.C.D.

Evolution : La malade a été revue le 26-7-30 et le 27-9-30 ; on a constaté l'absence de tout symptôme ou signe local d'évolution du néoplasme. Le 1^{er}-2-1932, lettre du médecin traitant « le néoplasme du col utérin a complètement disparu » mais « complications » que le médecin ne spécifie pas et qui font craindre la mort à brève échéance.

Décès le 2-11-1932.

OBSERVATION II

M^{me} Ph... (Meuse), 39 ans. Dossier 383-30.

Début : depuis plus de 2 mois pertes blanches puis roses.

Antécédents inconnus.

Première consultation le 30-12-1930. Catégorie III.

Utérus augmenté de volume, fixé. Envahissement de la paroi vaginale postérieure jusqu'à 3 cm. de la vulve. Paramètres envahis surtout du côté gauche.

Biopsie (1828) examinée par M. le professeur Hoche: EOA. pavimenteux lobulé baso-cellulaire. Nombreuses mitoses infiltration leucocytaire. Nombreux éosinophiles.

Traitement (5-1-31) vaginal seulement : orifice cervical imperméable.

6 t. 10 milligr. pendant 5 jours ; dose 49,95 M.C.D.

Deux mois plus tard traitement intracervical.

6-3-31 : 1 t. 10 millig. pendant 5 jours ; dose 9,00 M.C.D.

Evolution : La malade n'a jamais été revue.

On a appris son décès survenu le 17 avril 1931.

OBSERVATION III

M^{me} Seh... (M.-et-M.), 42 ans. Dossier 80-31.

Néo du col utérin.

Début : depuis un mois pertes sanieuses, auparavant pertes blanches.

Antécédents H. : rien à signaler.

Grossesses : 5, la dernière il y a deux ans (couches laborieuses).

Antécédents P. : rien à signaler.

Première consultation : 21-1-1931. Catégorie II.

Grosse masse cervicale n'envahissant pas les culs de sac. Semi-mobilité utérine. Orifice cervical imperméable.

Biopsie (1879) examinée par M. le professeur Hoche: Epithélioma pavimenteux lobulé à globes concentriques. Peu de mitoses. Infiltration leucocytaire et très nombreux éosinophiles.

Traitement (27-2-31) intravaginal.

6 t. 10 milligr. pendant 6 jours ; dose 61,65 M.C.D.

Evolution : Malade revue le 19-5-31 : col cicatrisé ayant repris une forme et une taille normales. Traitement intracervical à faire et que la malade refuse.

Le 30-7-31 : douleurs violentes dans le membre inférieur droit avec œdème de la cuisse. Envahissement de la 1/2 droite du pelvis. Essai de traitement par radiothérapie profonde. Après deux séances la malade ne se présente plus.

Décès le 5 novembre 1931.

OBSERVATION IV

M^{me} Ma... (M.-et-M.), 46 ans. Dossier 88-31).

Néo du col utérin.

Début : 3 mois avant la consultation par pertes sanguines entre les règles. Cautérisation du col par médecin il y a deux mois.

Antécédents H. : rien à signaler.

Grossesses : 2 normales.

Antécédents P. : rien à signaler.

Première consultation le 7--3-1931. Catégorie II-III.

Utérus mobile. Lèvre antérieure et droite du col indurée. Dans le paramètre gauche 2 nodules indurés.

Biopsie (1901) examinée par M. le professeur Hoche: EOA, pavimenteux lobulé mixte. Peu de mitoses. Cellules à noyaux monstrueux. Infiltration leucocytaire et éosinophile.

Traitement : 2 t. de 10 milligr. dans le canal cervical. 4 t. de 10 milligr. dans les culs de sac vaginaux pendant 4 jours. Dose totale 44,18 M.C.D.

Evolution : Malade revue le 16-5-1931 : assez bon état local : sclérose périutérine.

Le 30-6-1931 : apparition de douleurs périnéales. Localement envahissement de la paroi vaginale antérieure. Craignant de provoquer une perforation vésicale on décide de ne pas reprendre le traitement. Le 22-8-1931 : l'envahissement néoplasique s'étend et la masse tumorale contourne le rectum et va jusqu'au sacrum.

Décès un an plus tard : août 1932.

OBSERVATION V

M^{me} Cl. (M.-et-M.), 43 ans. Dossier 49-32.

Néo du col utérin.

Début : depuis 15 jours pertes sanguines presque continuelles.

Antécédents H. et A.P. : rien à signaler.

Grossesses : 3 grossesses normales.

Première consultation le 9-2-1932. Catégorie III.

Col nodulaire, ulcéré au centre. Induration de cul de sac droit, gauche et antérieur. Envahissement du paramètre jusqu'à la paroi osseuse pelvienne.

Biopsie (2376), examinée par M. le professeur Hoche : Epithélioma pavimenteux lob. spinocellulaire. Stroma très infiltré. Eosinophiles.

Premier traitement : On commence par *radiothérapie* profonde 200.000 volts. 3 milliampères. du 10-2-32 au 26-2-32. 8.000 R. Salomon par 4 portes à 40 cm. de distance focale.

Le 29-2-32, *Curiethérapie vaginale*; 4 t. de 10 milligr. pendant 7 jours ; dose 50,40 M.C.D. (le canal cervical ne se laisse pas dilater).

Evolution : Malade revue le 30-4-1932. Cicatrisation locale, canal cervical imperméable.

Le 11-6-32 pas de récurrence locale, canal toujours imperméable.

Le 5-11-32 on constate l'existence d'un petit nodule induré de la paroi rectale antérieure. La malade a été opérée ultérieurement (anus iliaque) par M. le professeur Hamant.

Nouveau traitement curiethérapique : le 8-11-32, un tube vaginal et un tube de 10 rectal pendant 5 jours ; dose 20,85 M.C.D.

La malade ne s'est pas présentée aux consultations depuis cette date.

OBSERVATION VI

M^{me} H..., 33 ans (Moselle). Dossier 40-23.

Néo du col utérin. Catégorie III.

Début : par pertes blanches depuis 6 ans, depuis le dernier accouchement.

Antécédents héréditaires : Mère bien portante. Père mort d'une hernie étranglée. Deux frères morts pendant la guerre.

Antécédents personnels : 3 accouchements normaux.

Hystérectomie le 14-11-28 (Professeur Hamant).

Premier examen (2-3-29):

Toucher vaginal : fond du vagin occupé par végétations fongueuses pouvant simuler un col néoplasie avec large orifice cervical, laissant passage au doigt. Culs de sac effacés.

Toucher rectal : grosse masse simulant un gros utérus.

Douleurs lombaires. Constipation.

Biopsie (1010) examinée par M. le professeur Hoche: Epithélioma pavimenteux tubulé basocellulaire. Assez nombreuses mitoses. Leucocytes éosinophiles nombreux dans le stroma.

Traitement par le radium : 6-3-29 (Docteur Roy).

3 tubes de 10 millig. intra-ut. (ou plutôt dans la cavité

en question). 3 tubes de 10 milligr. vag. pendant 5 jours. Dose totale 53,55 D.M.C.

Examens ultérieurs : 16-4-29. Vomissements. Appétit nul. Crises douloureuses violentes dans membre inférieur gauche et région lombaire. Pas de sommeil. Constipation absolue depuis 12 jours. Pertes aqueuses abondantes journalières.

Toucher vaginal : grosse masse indurée. Un orifice simulant celui du canal cervical, du diamètre du doigt situé dans la partie antérieure du fond vaginal, à bords indurés et lisses.

Toucher rectal : grosse masse utérine obstruant le rectum.

Adressée au service du professeur Hamant en vue d'un anus iliaque.

Décédée en mai 1929.

Nous avons encore quelques observations d'histiéosinophilie dans le cancer du col de l'utérus, mais elles sont trop récentes pour pouvoir être citées, puisqu'on ne peut encore prévoir leur évolution.

Nous nous bornons à rapporter ces six observations de date déjà ancienne et qui ont pu être suivies.

Les statistiques que nous apportons ci-dessous concernent les cas des cancers du col utérin dont on a examiné les biopsies.

En 1928 on a traité 56 malades remplissant ces conditions.

15 sont vivantes en 1933, soit 28 %.

Le cas décrit dans l'observation 6 que nous citons plus haut, est compté parmi les décès.

En 1930, on a traité 64 malades remplissant les mêmes conditions.

16 sont vivantes en 1933, soit 25 %.

Les cas décrits dans les observations 1 et 2 sont comptés parmi les décès.

En 1931, on a traité 64 malades dont les cas peuvent être retenus pour l'établissement de cette statistique.

25 sont vivantes en 1933, soit 39 %.

Les cas décrits dans les observations 3 et 4 sont comptés parmi les décès.

En 1932, 74 malades atteintes de cancer du col utérin contrôlé par l'examen histologique ont été traitées au Centre. Nous n'avons encore appris le décès que de 9 de ces malades.

On est sans nouvelles de la malade de l'observation 5.

Nous apportons ces statistiques seulement pour faire ressortir la faible fréquence de l'éosinophilie locale dans les cancers du col utérin, les résultats thérapeutiques qu'elles accusent ne pouvant avoir de valeur en raison de peu de recul de la plupart de ces cas.

CONCLUSIONS

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer l'éosinophilie locale dans les cancers.

1. — La plus ancienne en date c'est la *théorie infectieuse*. Ce serait l'expression de l'invasion bactérienne. Mais l'histoéosinophilie peut se voir dans les tumeurs non ulcérées de même que dans les métastases. Cette théorie est à rejeter.

2. — Il en est de même de la *théorie de la chimiotaxie exercée par les substances provenant des foyers de nécrose*. Si en pathologie générale, on voit très souvent une éosinophilie générale et locale après l'introduction des substances albuminoïdes, il ne semble pas, en matière de cancer que la libération des substances protéïques au niveau des foyers de nécrose provoque une éosinophilie locale. On voit une histoéosinophilie dans les parties tumorales bien conservées et nullement nécrotiques, de même qu'on peut constater des zones de nécrose sans constater une éosinophilie locale.

3. — La *phagocytose du pigment sanguin épanché* dans le stroma de la tumeur expliquerait pour certains auteurs la formation in situ des cellules éosinophiles. Mais l'observation d'éosinophilies locales sans

constatation de foyers hémorragiques, les différences tinctoriales entre hémoglobine et la granulation α , l'absence de la réaction de Teichmann, les propriétés chimiques différentes de l'hémoglobine et de la granulation éosinophile nous font éliminer cette théorie. La substance de la granulation α n'est pas de l'hémoglobine phagocytée.

4. — Ayant pris connaissance des travaux de Warburg, nous nous sommes proposé de démontrer expérimentalement que c'est *l'action chimiotactique de l'acide lactique* produit par la cellule cancéreuse qui joue le rôle déterminant dans l'apparition de cette éosinophilie locale. L'acide lactique attire les éosinophiles du sang. Par leurs propriétés oxydantes et catalytiques, les cellules éosinophiles jouent un rôle dans le métabolisme de la tumeur en oxydant l'acide lactique formé. L'éosinophilie locale est surtout abondante dans les tumeurs dans lesquelles les biochimistes ont mis en évidence la présence d'acide lactique. L'inconstance de l'histoéosinophilie dans les tumeurs humaines paraît due au fait que le métabolisme du cancer humain est lui-même assez variable et ne se fait pas toujours suivant le même type (Blanchetière).

5. — Les auteurs allemands ont considéré d'après leurs statistiques les éosinophiles dans les cancers comme des éléments qui influenceraient favorablement l'évolution de la tumeur (statistiques concernant surtout les cancers du col utérin). Nous avons apporté six observations personnelles qui nous autorisent à *mettre en doute la valeur oncolytique des cellules éosinophiles*.

Vu :
Nancy, le 11 Juillet 1933.
Le Président de Thèse,
HOCHÉ.

Vu et approuvé :
Nancy, le 12 Juillet 1933.
P. le Doyen de la Faculté de Médecine,
L'Assesseur,
R. COLLIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Nancy, le 13 Juillet 1933.
Le Recteur de l'Académie,
L. BRUNTZ,
Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUDIBERT. — L'éosinophile, thèse de Montpellier, 1903.
2. ASCHOFF. — Zentralblatt f. Allg. Path. u. Path. Anat., 1912, p. 901.
3. ASSUA (J.). — Cité par Clerc in *Maladies du sang* (Nouveau traité de médecine).
4. BARADULIN. — Über Blutveränderungen bei malignen Neubildungen *Fol. haem.*, 1910 IX. I Teil.
5. BATTAGLIA. — Sul Significato dell' eosinophilia locale nei tumori maligni. *Tumori*, Milano, Anno XIII. Série II Fascicolo III, 1927.
6. BAYER-NYIRI. — *Wien. Kl. Woch.* 1924. 31. 32.
7. BERGONZINI. — Über das Vorkommen von granulierten Zellen in Bindegewebe. *Anat. Anz.* 1891: VI. 595.
8. BESANÇON-LABBÉ. — Les infections expérimentales. *Archives de Méd. Exp.*, 1898. X. 318.
9. BLANCHETIÈRE. — Le Métabolisme hydrocarboné du tissu cancéreux. *Bull. de l'Assoc. Française. p. l'étude du cancer*, Janvier 1927.
10. BOAS. — *Berl. Kl. Wochenschrift*, 1903. II.
11. BRANDENBURG. — Über die Reaktion der Leukocyten auf die Guajak tinktur. *Münch. Med. Woch.*, 1900, p. 183.
12. BRAUNSTEIN. — *D. Med. Wochenschrift* 1923. 27.
— Zur Frage des Zuckerstörenden Vermögens der Krebszellen *Kl. Woch.*, 1924, p. 788.

13. BUSACHI. — Cité par Battaglia.
14. CLERC et GY. — Cancer latent de l'estomac à forme anémique. Bull. et Mém. Soc. Méd. des hôp. Paris 1909. 685.
15. CHIRAY-BAUDUIN. — De l'éosinophilie en général et en particulier au cours de quelques tumeurs malignes. Presse médicale, 13-12-1931.
16. CORI. — Cité par Warburg, Wind et Negelein in Kl. Woch 1926. 829.
17. EHRLICH-LAZARUS. — Die Anémie. Nothnagels Spez. Pathologie. Wien 1898. P. 114.
18. FELDBAUCH. — Über das Vorkommen von eosinophilen Leukozyten in Tumoren. Virchofs Arch. 1900 CLXI. I.
19. FEDOROWICZ. — Cité par Fischer.
20. FISCHEL. — Der mikrochemische Nachweis der Peroxydase. M. M. Woch 1910, p. 1203.
21. FISCHER. — Über die lokale Anhäufung Eosinophilgekörnter Leukocyten in den Geweben, besonders beim Krebs. Zieger's Beiträge 1912. LV.
22. FULCI. — Atti della Reale Soc. di Med. di Roma 1910.
23. GLAESNER. — Wien Kl. Woch 1924, p. 358.
— Klin Woch 1925. 1868-1869.
24. GRIFFON-ABRAMI. — Eosinophilie locale dans un cas d'erythème bulleux. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 27-7-1906.
25. HARDE-DANYSZ. — C.R. Soc. Biol., 1926 XCV 1489.
26. HAYEM. — Le sang.
27. HOCK. — Über die Reaction der Leukozyten auf gewisse chemische Reize in der Haut und im Blute der weissen Maus. Zentralblatt f. Bakt. 1910 LIV 247.
28. JOLLY. — Traité technique d'Hématologie, Paris, 1923.

29. KAPPIS. — Hochgradige Eosinophilie des Blutes bei einem malignen Tumor der Lunge. Münch. Med. Woch., 1907, p. 861.
30. KLEIN. — Die Herkunft und die Bedeutung der Eosinophilie des Gewebe und des Blutes. Zentralblatt f. Inn. Med., 1899. 97.
31. KOSTCHETKOW. — Cité par Audibert et par Stschastnyi.
32. KREIBITSCH. — Wiener Kl. Woch, 1910, pp. 701 et 1443.
33. LAHM. — Über die lokale Eosinophilie bei Karzinom. Zentralblatt f. Gynäkologie 1927 n° 11.
34. LÉVY (B.). — Zeitschr. f. Klin. Med. 1900 XL. 59.
35. LOELLE. — Münch. Med. Woch. 1910 2414.
36. MAHNERT. — Wien. Klin. Woch. 1924. 43.
37. MÉNÉTRIER. — Soc. Méd. des Hôp., 27-7-1906.
38. MENDEL. — Klin. Woch. 1926, N° 28.
39. NAGELI. — Blutkrenkheiten und Blutdiagnostik. II Aufl. Leipzig 1912.
40. NOSSKE. — Eosinophile Zellen und Knochenmark, insbesondere bei chirurgischen Infektionskrankheiten und Gaschwulsten. Deutsche Zeit. f. Chir. 1900 LV. 211.
41. OEHLER. — Beitrag zur Kenntnis der lokalen Eosinophilie. Mittlg. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1912, p. 568.
42. OESTREICHER. — Prager Med. Woch. 1908. 24.
43. PAVLOWSKI-WIDAKOVITSCH. — Bull. Soc. Obst. et Gynéc. Paris 1928, n° 6, p. 595.
44. PAYTON-ROUS. — Cité par Harde-Denysz.
45. POUCHET. — Note sur les granulations hémoglobiniques contenues dans certains leucocytes. C. R. Soc. Biol., 1880, XXXII.
46. PRZEWOSKI. — Über die lokale Eosinophilie beim Krebs nebst Bemerkungen über die Bedeutung

- der Eosinophilen Zellen im Allgemeinen. Zentralbl. f. Allg. Path., 1896 VII. 5.
47. RAPPIN. — Bulletin de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer, juillet 1932.
48. REINBACH. — Über das Verhalten der Leukocyten bei Maligen Tumoren Archiv. f. Klin Chirurgie, 1893, p. 486-562.
49. RONA-DEUTSCH. — Kl. Wochenschrift 1926-27.
50. ROUSSY. — Le cancer (p. 386) 1929, in Nouveau traité de Médecine (Widal Roger).
51. RUSSEL-WOGLOM. — Cité par Blanchetière.
52. SANTUCCI. — Cité par Schwarz.
53. SCHELLER. — Über den Milchsäuregehalt der Path. Ergüsse Munch. Med. Woch. 1926. 45.
54. SCHLECH. — Eosinophilie und Allergie. Med. Klinik 1931, p. 1295.
55. SCHLEIP. — Cité par Fischer.
56. SCHOCH. — Über die lokale Eosinophilie bei Karzinome. Zentralblatt f. Gyn. 1926, n° 45.
— Eosinophilie in Probeexcisionen ein prognostisch günstiges Zeichen f. Strahlenbehandlung des Portiokarzinomes. Munch Med. Woch 6 mars 1925.
57. SCHOTLANDER-KERMANER. — Zur Kenntnis des Uteruskarzinoms. Berlin 1912. (S. Karger).
58. STSCHASTNYI. — Histogenese der Eosinophilen Granulationen im Zusammenhang mit der Hämolyse. Zieglers Beitr. 1905. 38.
59. SCHUMACHER. — Klin. Woch. 1926, n° 12.
60. SCHWARZ. — Die Lehre von der allgemeinen und örtlichen Eosinophilie. Ergebnisse der Allg. Path. u. Path. Anat. 1914, p. 137. XVII.
61. SPITZER. — Die Bedeutung gewisser Nukleoproteide für Oxydation der Zellen. Pflüger's Arch. 1897, p. 615.
62. STRAUS-ROTENSTEIN. — Cité par Schwarz,

63. STERLING-OKUNIEWSKI. — L'Eosinophilie au cours des tumeurs. *Les Néoplasmes*. Paris, mars-avril 1932.
64. STRISOWER. — Wien. Kl. Woch. 1913. 16.
65. TADASSU-SAÏKI. — Arch. de Méd. exp. et d'anat. path. 1911, n° 3.
66. TADDIS. — Ricerche istologica sopra una metastasi cancerigna in linfoglandole tuberculosi. Arch. per le Science Mediche 1910. XXXIV, p. 321.
67. TESAURO. — Cité par Battaglia.
68. TÜRCK. — Vorlesungen über kl. Hämatologie. II. 1 1912.
69. VELLUZ. — Archives de Méd. et de Pharmacie militaire, février 1932.
70. WARBURG. — Über den Stoffwechsel der Karzinomzelle Klin. Woch. 1925. 12, p. 534.
WARBURG, POSENER, NEGELEIN. — Stoffwechsel der Karzinomzelle. Biochem. Zeitschrift. 1924. T. 152, p. 309.
WARBURG, MINAMI. — Kl. Woch. 1923. 17.
WARBURG, POSENER, NEGELEIN. — Kl. Woch. 1924. 24.
WARBURG, WIND, NEGELEIN. — Kl. Woch. 1926. 5. p. 829.
WARBURG. — Biochem. Zeitschrift 1924, t. 152, p. 481.
71. WEICHMANN. — Zur Frage des Stoffwechsels der Krebszellen. Kl. Woch. 1924, p. 481.
72. WEISSHAUPT. — Arch. f. Gynäkologie 1913. Bd. 101 H. 2.
73. WIDAL-FAURE-BEAULIEU. — Eosinophilie pleurale et sanguine par formation locale d'éosinophiles dans la séreuse. Soc. méd. des hôp., 13-7-1906.
74. WINKLER. — Fol. haematologica. 1908. V. 17 et 1907. IV. p. 323.

75. WURMSER. — Oxydo reductions. Les Presses univ. de France 1930.
76. WATRIN-AUBRIOT. — L'Eosinophilie locale des polypes muqueux des fosses nasales. C. R. Soc. Biol. 1923. p. 564.
77. ZIEGLER. — Die Hodgkinsche Krankheit. Jena. 1911.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — Historique.....	19
CHAPITRE II. — Morphologie des éosinophiles tissulaires	25
CHAPITRE III. — Topographie des éosinophiles tissulaires	30
CHAPITRE IV. — Théorie infectieuse de l'éosinophilie locale	34
CHAPITRE V. — Théorie de la chimiotaxie exercée par les substances provenant des foyers de nécrose	40
CHAPITRE VI. — Théorie de l'origine phagocytaire locale	49
CHAPITRE VII. — Théorie de l'action oxydante des éosinophiles dans le métabolisme du cancer	62
CHAPITRE VIII. — Eosinophilie locale dans les cancers du col utérin et son pronostic	90
OBSERVATIONS	95
CONCLUSIONS	102
BIBLIOGRAPHIE	105
